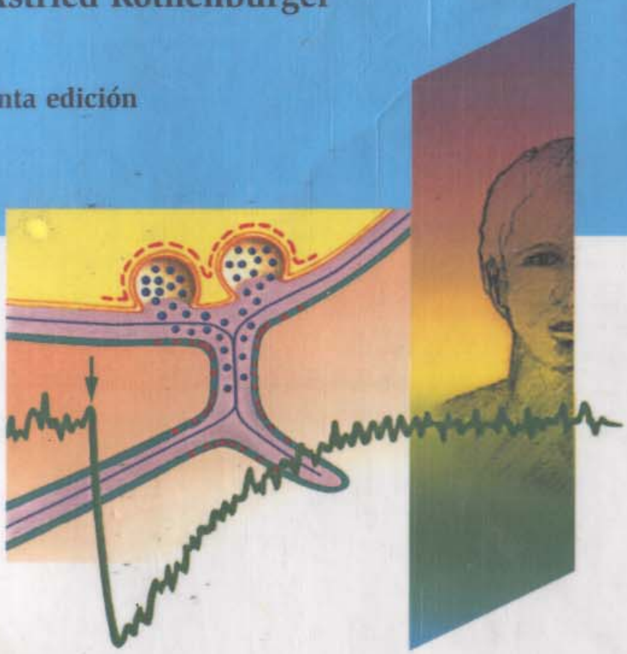
# Atlas de bolsillo de Fisiología

**Stefan Silbernagl**
**Agamemnon Despopoulos**

186 tablas en color de Rüdiger Gay
y Astried Rothenburger

Quinta edición



Harcourt

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

# Índice

ández T
Cod. 992094 - D
MEDICINA HUMANA
P. R. G.

1 Fundamentos, fisiología celular 2
2 Nervio, músculo, trabajo 42
3 Sistema nervioso vegetativo 78
4 Sangre 88
5 Respiración 106
6 Equilibrio acidobásico 138
7 Riñón 148
8 Corazón y circulación 186
9 Contenido en calor y termorregulación 222
10 Digestión 226
11 Hormonas, reproducción 266
12 Sistema nervioso central y sentidos 310
13 Apéndice 372
Bibliografía 391
Índice alfabético 394

Harcourt
Es una publicación

FOMENTA LA CREATIVIDAD
RESPETA EL DERECHO DE AUTOR

Versiói i en español de la 5.ª edición de la obra original en alemán
*Taschenatlas der Physiologic*
Copyright © MMI Georg Thieme Verlag

Revisor: Dra. M.ª Jesús Fernández Aceñero
Doctor en Medicina y Cirugía
Universidad Complutense de Madrid

© 2001 Edición en español
Ediciones Harcourt, S.A.
Velazquez, 24, 5." Dcha.
28001 Madrid. España.

**Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C. P.)**
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).
El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.
Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.
Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual.
Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

**Ediciones Harcourt, S.A.**
**Harcourt International**
**División Iberoamericana**

Traducción **y producción editorial:** Diorki **Servicios Integrales de Edición.**
**General Moscardó, 30. 28020 Madrid**

ISBN edición original: 3-13-567705-2

ISBN edición española: 84-8174-531-6

Depósito legal: B-26.118-2001 Impreso en
España por Graf os, S.A. Arte sobre papel

**Consulte el catálogo de publicaciones on-line**
**Internet: www.harcourt.es**

# Prefacio a la quinta edición

*Desde* la última edición se ha avanzado notablemente en el campo de la Fisiología y de muchas de sus ramas. En especial, los rápidos avances en el conocimiento del genoma humano y de sus productos han aportado nuevas ideas sobre la función y la comunicación de la célula. Ello ha obligado a revisar y ampliar, sobre todo, los capítulos de «Fundamentos y Fisiología celular» y la sección sobre neurotransmisores, mecanismos de transmisión de señales intracelulares, defensa inmunitaria y estimulación sensorial. Para facilitar la orientación se ha elaborado un apéndice con una lista de valores fisiológicos normales y se ha ampliado el resumen de fórmulas fundamentales en Fisiología. Este apéndice sirve también como índice de abreviaturas.

Se han reducido algo los comentarios sobre fisiopatología, que destacan la importancia del conocimiento fisiológico para comprender las alteraciones funcionales en un paciente. Como, por otro lado, los conocimientos sobre este tema también han avanzado mucho por las razones antes mencionadas, hemos elaborado otra obra muy parecida a ésta: el Atlas *de bolsillo sobre Fisiopatología* (S. Silbernagl, F. Lang, Editorial Thieme).

Estoy muy agradecido a nuestros atentos lectores (incluido a nuestro hijo Jakob) por sus valiosos comentarios y a nuestros colegas por sus críticas, sobre todo al Prof. Dr. *H. Antoni,* Freiburg; *Prof. C.* v. *Campenhausen,* Mainz; Prof. Dr. *W. Moll.* Regensburg, Prof. *K.-H. Plattig,* Erlangen, y Dr. *Ch. Walther.* Marburg, así como a nuestros colegas y colaboradores del Instituto Würzburger. En la elaboración de prácticamente todas las figuras y gráficos y de numerosas tablas en color hemos contado con el importante trabajo del Sr. *Rüdiger* Gay y de la Sra. *Astried Rothenburger.* Su magnífica implicación y su extraordinaria profesionalidad han sido decisivas para el resultado de esta nueva edición y *merecen* mi más sincero agradecimiento. También estoy muy agradecido a la editorial, sobre todo a la Sra. *Marianne Mauch* por su competencia como redactara, al Sr. *Jürgen Lüthje por* su cuidado y a la Sra. *Elsbeth Etwing por* su importante trabajo en la producción. A la Sra. *Katharina Volker* le debo mi agradecimiento por su atenta ayuda en la elaboración del registro.

Es mi deseo que esta quinta edición del Atlas siga siendo útil para que los estudiantes comprendan las relaciones fisiológicas y los médicos y científicos recuerden sus conocimientos y los amplíen.

Würzburg, septiembre de 2000
*Stefan Silbernagl*

## Prefacio a la primera edición

Con los conocimientos morfológicos de la Medicina recogidos en este Atlas, se pretende facilitar la comprensión de las relaciones fisiológicas y funcionales.

En principio, se describen los sistemas de medida (unidades del SI) y los fundamentos básicos de la Fisiología. La materia se organiza en cuadros/textos, que permiten al lector concentrar su estudio en los temas que se abordan. Las relaciones fundamentales entre los distintos temas se destacan a través de numerosos cuadros. La primera tabla/unidad de texto de cada capítulo se plantea como una introducción a la materia. Los temas especialmente complicados se dividen en más unidades.

Al tratarse de un libro de bolsillo es imposible abordar la Fisiología en toda su complejidad, por lo que hemos tratado de presentar los aspectos más importantes de esta ciencia con referencias a la fisiopatología. Agradeceremos cualquier comentario o crítica sobre este planteamiento.

La presente obra introduce a los alumnos de Medicina y Biología en la ciencia básica de la Fisiología humana y les sirve de ayuda para la preparación de los exámenes; también posibilita a los clínicos, los biólogos y los profesores de Biología refrescar sus conocimientos previos. La extensa tabla de materias facilitará esta tarea.

Este Atlas debería resultar útil para la formación en los cuidados de los enfermos, la medicina técnica y la pedagogía de la salud y del deporte. Con el fin de ayudar al lector, la obra se organiza en recuadros grandes y pequeños en los que se distingue lo que tiene importancia general de los temas especiales o relacionados.

Los autores también desean poner al alcance de los miembros de los grupos de trabajo de las facultades de Biología y a los profanos interesados en la Medicina y la Biología conocimientos acerca del funcionamiento del organismo humano. Por este motivo, los términos específicos se explican en lenguaje vulgar.

La realización de este libro habría resultado imposible sin la ayuda cualificada del Sr. *Rüdiger Gay* y de la Sra. *Barbara Gay,* en la parte gráfica de la obra. Queremos darles las gracias a ellos y a los¡ miembros de la editorial, sobre todo al Profesor Dr. Horst *Seller* y al Dr. *Rainer Greger,* que revisaron de forma crítica algunos capítulos; a la Sra. *Inés* /ñama, la Srta. *Sarah Jones* y la Sra. *Gertraud Vetter,* que fueron de gran ayuda para la preparación del manuscrito, y a la Dra. *Heidi Silbernagl,* cuya fundamentada crítica en la lectura de pruebas resultó de gran ayuda.

Innsbruck y Basilea, agosto de 1975
*Stefan Silbernac*
*Agamemnon Despopoulo*

## Del prefacio a la segunda edición

El 2 de noviembre de 1979, cuando la primera edición de esta obra estaba ya en imprenta, el Dr. Agamemnon Des*popoulos* y su esposa, Sarah *Jones-Despopoulos,* partieron con su barco desde Bizerta, Túnez, con la idea de atravesar el Atlántico. Desde ese momento permanecen desaparecidos y no existe ninguna esperanza de encontrarlos con vida.

Este Atlas no habría resultado posible sin el entusiasmo y la creatividad de Agamemnon Despopoulos, por lo que no resultó fácil seguir con esta obra en solitario. Tratando de preservar nuestro concepto inicial, que ha recibido una gran aceptación, he reelaborado la obra, para adaptarla a los nuevos avances de la Fisiología y responder a los comentarios de los lectores.

Würzburg, verano de 1983
*Stefan Silbernagl*

Dr. Agamemnon Despopoulos

Nacido en 1924 en Nueva York, hasta 1971 fue profesor de Fisiología en la Universidad de Nuevo México, Albuquerque, EE.UU., y posteriormente fue consejero científico de la compañía Ciba-Geigy, Basilea.

# índice de contenidos

### Fundamentos, fisiología celular

El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno (con tabla 1.1) ... 2
Control y regulación (con tablas 1.2-3) ... 4
La célula (con tablas 1.4-7) ... 8
Transporte hacia, a través y entre las células (con tablas 1.8-9) ... 16
Transporte pasivo por difusión (con tablas 1.10-11) ... 20
Osmosis, filtración y convección (con tabla 1.12) ... 24
Transporte activo (con tablas 1.13-15, D) ... 26
Migración celular (con tabla 1.15, E) ... 30
Potencial eléctrico de membrana y canales iónicos (con tablas 1.16-17) ... 32
Papel de los iones de $Ca^{2+}$ en la regulación celular (con tabla 1.18) ... 36
Intercambio de energía (con tabla 1.19) ... 38

**Nervio, músculo, trabajo** 42

Origen y función de las células nerviosas (con tabla 2.1) ... 42
Potencial de membrana en reposo (con tabla 2.2) ... 44
Potencial de acción (con tabla 2.3) ... 46
Transmisión del potencial de acción en las fibras nerviosas (con tabla 2.4) ... 48
Estimulación artificial de las células excitables ... 50
Transmisión sináptica (con tablas 2.5-8) ... 50
Placa motora terminal (con tabla 2.9) ... 56
Movilidad y tipos de músculo (con tabla 2.10) ... 58
Unidad motora del músculo esquelético ... 58
Aparato contráctil de las fibras musculares estriadas (con tabla 2.11) ... 60
Contracción de las fibras musculares estriadas (con tablas 2.12-13) ... 62
Propiedades mecánicas del músculo esquelético (con tablas 2.14-15) ... 66
Musculatura lisa (con tabla 2.16) ... 70
Fuentes de energía de la contracción muscular (con tabla 2.17) ... 72
El organismo en el trabajo corporal (con tabla 2.18) … 74
Capacidad de rendimiento corporal, entrenamiento (con tabla 2.19) ... 76

**Sistema nervioso vegetativo** 78

Organización del sistema nervioso vegetativo (con tablas 3.1-3) ... 78
Acetilcolina y transmisión colinérgica en el SNV (con tabla 3.4) ... 82
Catecolaminas, transmisión adrenérgica y receptores adrenérgicos
(con tablas 3.5-6) ... 84 Glándulas suprarrenales ... 86
Transmisores no colinérgicos no adrenérgicos en el SNV ... 86

**Sangre** 88

Composición y funciones de la sangre (con tabla 4.1) ... 88
Metabolismo del hierro, eritropoyesis (con tabla 4.2) ... 90
Propiedades circulatorias de la sangre (con tabla 4.3, A) ... 92
Plasma sanguíneo, distribución de los iones (con tabla 4.3, B, C) ... 92
Defensa inmune (con tablas 4.4-6) ... 94
Reacciones de hipersensibilidad (alergias) (con tabla 4.7, A, B) ... 100
Grupos sanguíneos (con tabla 4.7, C, D) ... 100
Interrupción de la hemorragia (hemostasia) (con tabla 4.8) ... 102
Fibrinólisis, inhibición de la coagulación (con tabla 4.9) ... 104

**Respiración** 106

Función pulmonar, respiración (con tabla 5.1) ... 106
Mecánica respiratoria (con tabla 5.2) ... 108
Limpieza del aire (con tabla 5.3, A) ... 110
Respiración artificial (con tabla 5.3, A) ... 110
Neumotorax (con tabla 5.3, B) ... 110
Volúmenes pulmonares y su determinación (con tabla 5.4) ... 112
Espacio muerto y volumen residual (con tabla 5.5) ... 114
Relación presión-volumen de los pulmones y el tórax. Trabajo respiratorio (con tabla 5.6) ... 116
Tensión superficial de los alvéolos (con tabla 5.7, A) ... 118 Pruebas respiratorias dinámicas (con tabla 5.7, B, C) ... 118 Intercambio de gases en el pulmón (con tabla 5.8) ... 120 Circulación pulmonar. Relación ventilación-perfusión (con tabla 5.9) ... 122 Transporte de $CO_2$ en la sangre (con tabla 5.10) ... 124 Unión del $CO_2$ en la sangre (con tabla 5.11, A) ... 126 $CO_2$ en el líquido cefalorraquídeo (con tabla 5.11, B) ... 126 Saturación de $O_2$ y transporte en la sangre (con tabla 5.12) ... 128 Respiración tisular, hipoxia (con tabla 5.13) ... 130 Regulación de la respiración, estímulos respiratorios (con tabla 5.14) ... 132 Respiración en el buceo (con tabla 5.15) ... 134 Respiración en la altura (con tabla 5.16) ... 136 Intoxicación por $O_2$ ... 136

6 **Equilibrio acidobásico** 138

Valor de pH, lampones, equilibrio acidobásico (con tabla 6.1) ... 138 El tampón bicarbonato-dióxido de carbono (con tabla 6.2) ... 140 Acidosis y alcalosis (con tablas 6.3-4) ... 142 Medida del equilibrio acidobásico ¡con tabla 6.5) ... 146

7 **Riñon** 148

Estructura y funciones del riñon (con tabla 7.1) ... 148
Circulación renal (con tabla 7.2) ... 150 Filtración glomerular, aclaramiento (con tabla 7.3) ... 152 Vías de transporte en la nefrona (con tablas 7.4-5) ... 154
Reabsorción de sustancias orgánicas (con tabla 7.6) ... 158
Excreción de sustancias orgánicas (con tabla 7.7) ... 160
Reabsorción de $Na^+$ y CI (con tabla 7.8) ... 162
Reabsorción de agua y concentración de orina (con tablas 7.9-10) ... 164
Contenido corporal de agua (con tabla 7.11) ... 168
Regulación del contenido en agua y sal (con tabla 7.12) ... 170
Diuresis y diuréticos (con tabla 7.13, A) ... 172
Alteraciones del equilibrio de sal y agua (con tabla 7.13, B) ... 172
Riñon y equilibrio acidobásico (con tablas 7.14-15) ... 174
Reabsorción y excreción de fosfato, $Ca^{2}$* y $Mg^{2+}$ (con tabla 7.16) ... 178
Contenido en potasio (con tablas 7.17-18) ... 180
Acoplamiento tubuloglomerular. Sistema renina-angiotensina (con tabla 7.19) ... 184

**Corazón y circulación** 186

Esquema general (con tabla 8.1) ... 186
Sistema vascular y corriente sanguínea (con tabla 8.2) ... 188
Fases de acción del corazón (con tabla 8.3) ... 190
Formación y transmisión del estímulo en el corazón (con tablas 8.4-5) ... 192
Electrocardiograma (ECG) (con tablas 8.6-7) ... 196
Excitación cardíaca en presencia de alteraciones electrolíticas ... 198
Alteraciones del ritmo cardíaco (con tabla 8.8) ... 200
Relación presión-volumen en el ventrículo cardíaco (con tabla 8.9) ... 202
Trabajo y rendimiento cardíaco ... 202
Regulación del volumen sistólico (con tabla 8.10, A) ... 204
Circulación venosa (con tabla 8.10, B) ... 204
Presión arterial (con tabla 8.11) ... 206
Vías de intercambio endotelial (con tabla 8.12) ... 208
Aporte de $O_2$ al miocardio (con tabla 8.13) ... 210
Regulación de la circulación (con tablas 8.14-16) ... 212
Shock cardiogénico (con tabla 8.17) ... 218
La circulación antes y en el momento del nacimiento (con tabla 8.18) ... 220

**Contenido en calor y** termorregulación 222

Contenido en calor (con tabla 9.1) ... 222
Termorregulación (con tabla 9.2) ... 224

**Digestión** 226

Nutrición (con tabla 10.1) ... 226
Intercambio de energía y calorimetría (con tabla 10.2) ... 228
Homeostasis de la energía, peso corporal (con tabla 10.3) ... 230
Tubo digestivo: esquema general, defensa inmune, circulación (con tabla 10.4) …232
Integración nerviosa y hormonal (con tabla 10.5) ... 234
Saliva (con tabla 10.6) ...236 Deglución (con tabla 10.7, A, B) ... 238 Vómito (con tabla 10.7, C) ... 238
Estómago: estructura y motilidad (con tabla 10.8) ... 240
Jugo gástrico (con tabla 10.9) ... 242 Duodeno: estructura y motilidad (con tabla 10.10) ... 244

Páncreas (con tabla 10.11) ... 246
Bilis (con tabla 10.12) … 248
Función excretora del hígado; bilirrubina (con tabla 10.13) ... 250
Digestión de la grasa (con tabla 10.14) … 252
Distribución y almacenamiento de la grasa (con tablas 10.15-16) ... 254
Digestión y absorción de los hidratos de carbono y las proteínas (con tabla 10.17) ... 251
Absorción de las vitaminas (con tabla 10.18) ... 260
Absorción del agua y los minerales (con tabla 10.19) … 262
Intestino grueso, vaciamiento intestinal, heces (con tabla 10.20) ... 264

**11** **Hormonas, reproducción** **266 I**

Sistemas de integración del cuerpo (con tabla 11.1) ... 266
Las hormonas (con tablas 11.2-3) … 268
Señales humorales: regulación y efectos (con tabla 11.4) ... 272
Transmisión celular de las señales extracelulares (con tablas 11.5-7) ... 274
Sistema hipotálamo-hipofisario (con tabla 11.8) ... 280
Metabolismo de los hidratos de carbono, hormonas pancreáticas (con tablas 11.9-10) ... 282
Hormonas tiroideas (con tablas 11.11-12) ... 286
Contenido *en* calcio y fosfato (con tablas 11.13-14) ... 290
Biosíntesis de las hormonas esteroideas (con tabla 11.15) ... 294
Corteza suprarrenal: glucocorticoides (con tabla 11.16) ... 296
Oogénesis, ciclo menstrual (con tabla 11.17) … 298
Regulación hormonal del ciclo menstrual (con tabla 11.18) ... 300
Estrógenos ... 302
Progesterona ... 303
Prolactina, oxitocina ... 303
Regulación hormonal del embarazo y el parto (con tabla 11.19) ... 304
Andrógenos, función testicular (con tabla 11.20) ... 306
Reflejos sexuales, cópula, fecundación (con tabla 11.21) ... 308

**12** **Sistema nervioso central y sentidos** **310**

Estructura del sistema nervioso central (con tabla 12.1, A, C-E) ... 310
Líquido cefalorraquídeo (LCR) (con tabla 12.1, B) ... 310
Recepción y producción de estímulos (con tabla 12.2) ... 312
Sentido del tacto (con tabla 12.3) ... 314
Sensibilidad profunda, reflejo de distensión muscular (con tabla 12.4) … 316
Dolor (con tabla 12.5) ... 318
Reflejo polisináptico (con tabla 12.6, A) ... 320
inhibición de la transmisión sináptica (con tabla 12.6, B, C) … 320
Transmisión del estímulo sensitivo en el SNC (con tabla 12.7) ... 322
Función (senso)motora (con tablas 12.8-10) … 324
Hipotálamo, sistema límbico (con tabla 12.11) ... 330
Organización de la corteza cerebral, EEG (con tabla 12.12) ... 332
Ritmo vigilia-sueño, ritmo circadiano (con tabla 12.13) ... 334
Conciencia, memoria, lenguaje (con tabla 12.14) ... 336
Glía (con tabla 12.15, A, B) ... 338
Sentido del gusto (con tabla 12.15. C-E) ... 338
Sentido del olfato (con tabla 12.16) … 340
Sentido del equilibrio (con tabla 12.17) ... 342
Estructura del ojo, lágrimas, humor acuoso (con tabla 12.18) ... 344
El aparato óptico del ojo (con tabla 12.19) ... 346
Agudeza visual, fotosensores (con tablas 12.20-21) ... 348
Adaptación del ojo a las diferentes intensidades de luz (con tabla 12.22) ... 352
Transformación del estímulo óptico en la retina (con tabla 12.23) ... 354
Visión de los colores (con tabla 12.24) ... 356
Campo visual, vías ópticas y elaboración del estímulo visual (con tabla 12.25) ... 358
Movimientos oculares, visión plástica y visión lejana (con tabla 12.26) ... 360 Física del sonido, estímulo sonoro y sensibilidad acústica (con tabla 12.27) ... 362
Conducción y sensores del sonido (con tablas 12.28-29) ... 364 Elaboración del estímulo sonoro en el SNC (con tabla 12.30) ... 368 Voz y lenguaje (con tabla 12.31) ... 370

**13** **Apéndice** **372**

Magnitudes y unidades de medida ... 372
Potencias y logaritmos ... 380
Representación gráfica de los datos medidos ... 381
El alfabeto griego ... 384
Valores normales ... 384
Fórmulas importantes en Fisiología ... 388

**Bibliografía adicional relacionada** **391**

**índice alfabético (también de abreviaturas)** **394**

# Fundamentos, fisiología celular

«...cuando *se deshace un organismo vivo, aislando sus distintas partes, sólo es para fací litar su análisis experimental, de ningún modo para entenderlo por separado. Para pode comprender la importancia y significado real de una propiedad fisiológica, se tiene qui pensar siempre en el todo* y *valorar sus efectos sobre la totalidad del sistema.»*

(Claude Bernard, 186S|

## El cuerpo: un sistema abierto con un medio interno

La vida se nos muestra en su forma más simple en la célula individual. Esta célula necesita dos condiciones, en principio contrapuestas, para sobrevivir: en ocasiones, debe protegerse del «desorden» del entorno inanimado y, en otras, debe funcionar como un «sistema abierto» (v. 40) para el intercambio de calor, oxígeno, nutrientes y desechos, así como de información.

La protección se consigue sobre todo con la **membrana celular,** cuyas propiedades hidrófobas impiden que se mezclen los componentes hidrófilos presentes en solución acuosa en el interior y el exterior de la célula, algo que resultaría mortal. La permeabilidad de esta barrera viene determinada por unas moléculas proteicas, que actúan en forma de poros *(canales) o* de proteínas de transporte complejas, denominadas transportadoras (v. 26 y ss.). Son selectivas para determinadas sustancias y su actividad está regulada. La membrana celular tiene una permeabilidad relativamente buena para las moléculas hidrófobas (como los gases), lo que representa una ventaja para el intercambio de $CO_2$ y $0_2$ y la entrada de sustancias lipófilas, permitiendo también la eliminación de gases tóxicos (como CO) y otros tóxicos lipófilos. Otras proteínas presentes en la membrana celular son los *receptores,* que se encargan de la recepción de señales del entorno y de la transmisión de información del interior celular (transducción de señales), así como las *enzimas,* que permiten la modificación metabólica de los sustratos celulares.

Si consideramos el mar antiguo como el entorno de la célula (A), se puede decir que vivía en un medio constante, incluso aunque la célula obtenía su alimento del mismo y eliminaba hacia él las sustancias de desecho. Además, la célula podía responder a las señales ambientales, por ejemplo cambios en la concentraciones de nutrientes, de forma motora mediante seudópodos o flagelos.

La evolución de la célula individual a lo: conjuntos de células, la especialización d( los grupos celulares en órganos, la aparición de la bisexualidad y la organización en grupos sociales, así como el inicio de la vida er la Tierra han aumentado la supervivencia, le capacidad de rendimiento, el radio de acción y la independencia de los seres vivos. En esta evolución fue importante el desarrollo simultáneo de una infraestructura compleja en el organismo. Cada célula individua tiene las mismas necesidades para sobreviví! que conseguía en el mar antiguo y el liquide del **espacio extracelular** se encarga de mantener constante este entorno (B). Sir embargo, su volumen no es ilimitado, sine que es menor que el intracelular (v. 168). La actividad metabólica de las células haría que el contenido de este líquido en oxígeno y nutrientes disminuyera con rapidez y se sustituyera por productos de desecho, si no se hubieran desarrollado órganos, que permiten mantener este medio interno **(homeostasis),** al aportar nutrientes, electrólitos y agua y eliminar los productos de desecho por la orina y las heces. La circu/ación sanguínea permite que estos órganos se relacionen con todos los rincones del organismo y el intercambio metabólico entre la sangre y el intersticio (espacio intercelular) resulta fundamental para que el medio celular sea constante. El tubo digestivo y el hígado son los responsables de la incorporación y modificación de los nutrientes y de su distribución por el organismo. Los pulmones se ocupan del intercambio de gases (captación de $O_2$ y eliminación de $CO_2$), mientras que el hígado y los riñones eliminan las sustancias extra-

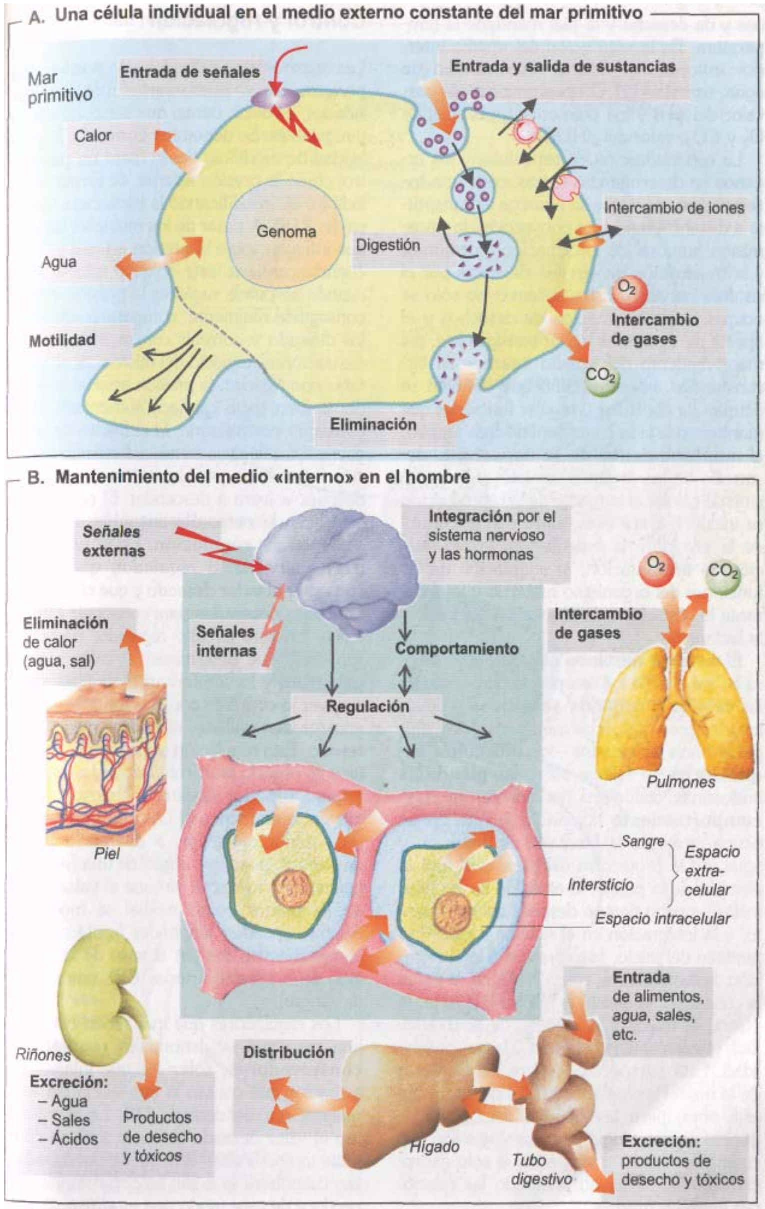

A. Una célula individual en el medio externo constante del mar primitivo
Mar primitivo
Entrada de señales
Entrada y salida de sustancias
Calor
Genoma
Digestión
Intercambio de iones
Agua
$O_2$
Intercambio de gases
$CO_2$
Motilidad
Eliminación
B. Mantenimiento del medio «interno» en el hombre
Señales externas
Integración por el sistema nervioso y las hormonas
$O_2$
$CO_2$
Eliminación de calor (agua, sal)
Señales internas
Comportamiento
Intercambio de gases
Regulación
Pulmones
Piel
Sangre
Espacio extra-celular
Intersticio
Espacio intracelular
Entrada de alimentos, agua, sales, etc.
Riñones
Distribución
Excreción:
– Agua
– Sales
– Ácidos
Productos de desecho y tóxicos
Hígado
Tubo digestivo
Excreción: productos de desecho y tóxicos

Tabla 1.1 Medios interno y externo

ñas y de desecho y la piel mantiene la temperatura. En la *regulación* del «medio interno» influyen los riñones (intercambio de agua, osmolaridad, concentraciones iónicas, valor del pH) y los pulmones (presiones de $O_2$ y $CO_2$, valor del pH) (B).

La especialización de las células **y** los órganos en determinadas tareas exige una **integración,** de la que se encarga el transporte a distancia mediante convección, la transmisión humoral de información (hormonas) y la transmisión de señales eléctricas por el sistema nervioso. Estos sistemas no sólo se ocupan de la eliminación de desechos y el aporte de sustancias y, por consiguiente, del mantenimiento del «medio interno» en circunstancias extremas, sino que también se ocupan de controlar y regular funciones que mantienen la vida en un sentido más amplio, el **mantenimiento de la especie. El** desarrollo de los órganos sexuales **y la** aparición de células encargadas de la reproducción se incluyen entre ellas, junto con el control de la erección, la eyaculación, **la** fecundación, la implantación, la adaptación de **las** funciones del organismo materno **y** fetal durante **la** gestación **y** la regulación del parto **y la** lactancia.

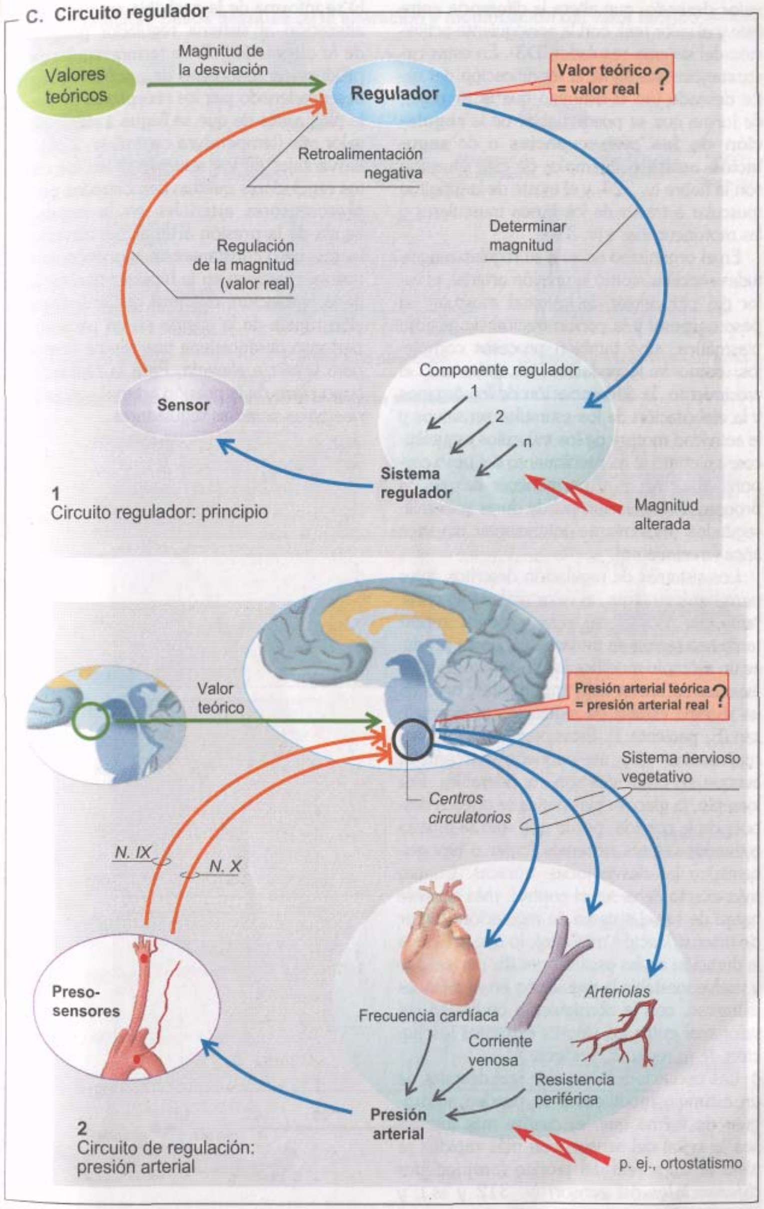
**El sistema nervioso central,** que elabora las señales de los receptores periféricos de las **células y órganos sensitivos y** activa los efectores orgánicos transformados **y** dirigidos hacia el exterior -los **músculos esqueléticos-** e influye sobre **las glándulas** endocrinas, ocupa una posición central en el **comportamiento** humano y animal. No se ocupa «sólo» de la búsqueda de nutrición y agua, de la protección del calor o el frío, la elección de la pareja, la atención de los hijos incluso mucho tiempo después del nacimiento, y la integración en el sistema social, sino también del inicio, la expresión y la elaboración de sentimientos, como la alegría, la pena, la curiosidad, el deseo, la felicidad, la furia, la cólera, el miedo y la envidia, de la creatividad, el interés, la experiencia y la responsabilidad. Esta perspectiva supera las fronteras de la mera Fisiología, el ámbito de interés de esta obra, pero las ciencias del comportamiento, la Sociología y la Psicología son disciplinas próximas a ella, aunque sólo excepcionalmente se hayan analizado las relaciones entre las mismas.

## Control y regulación

Los órganos especializados sólo pueden cocB perar cuando se puedan armonizar sus neceB sidades, es decir, tienen que ser controlable* **y** regulables. Se denomina **control** a la *posm* bilidad de modificar desde fuera un parámJ tro, como la presión arterial, de forma calcí lada (p. ej., modificando la frecuencia cardí; ca) (v. 218). A pesar de los múltiples factore que influyen sobre la presión arterial y la fre cuencia cardíaca, este objetivo sólo se logr cuando se puede registrar la presión arterié conseguida realmente, compararla con el v¡ lor deseado y corregir con rapidez posible desviaciones respecto del mismo. Si al levar tarse con rapidez, la presión arterial descien de, la frecuencia cardíaca aumentará, hast conseguir normalizarla. El aumento de la fre cuencia cardíaca se terminará cuando la pre sión arterial recupere los valores normales después volverá a descender. El control co este tipo de **retroalimentación negativ** se denomina **regulación.** En la *regulacióI* (Cl) interviene el *regulador,* que intent conseguir el *valor deseado* y que controla la funciones necesarias para conseguir este ob jetivo. En este circuito regulador participar *sensores,* que determinan el valor real de parámetro y lo comunican al regulador, qu( a su vez lo compara con el valor deseado y si encarga de regularlo, si el valor real está a *terado.* Esta regulación se puede producir er un solo órgano *(autorregulación)* o desde ur órgano superior (sistema nervioso centra glándulas endocrinas). Los componentes d un sistema regulador, a diferencia de los de control, pueden trabajar de una forma re lativamente inexacta, sin que el valor desea do (al menos como media) se modifique Además, pueden responder frente a altera ciones inesperadas [en el caso de la regula ción de la presión arterial (C2), una pérdid de sangre].

Los reguladores que mantienen constanl una magnitud se denominan **reguladore conservadores,** sobre los que influyen lo estímulos que causan la desviación del valo real respecto del deseado (D2). En el organis mo el valor deseado no suele ser una cons-l tante inmodificable, sino que se puede «adapB tar» cuando así lo exijan las circunstancias. SM produce de este modo una *modificación dem*

C. Circuito regulador



1 Circuito regulador: principio

2 Circuito de regulación: presión arterial

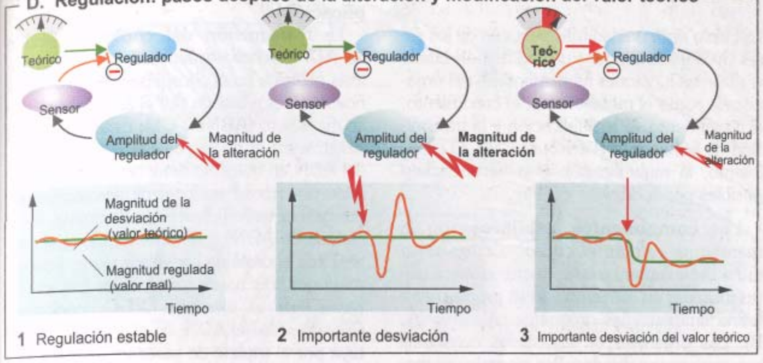
*valor deseado,* que altera la diferencia entre éste y el valor real, con la consiguiente activación del sistema regulador (D3). En estas circunstancias se regula la modificación del valor deseado (no el estímulo que la produjo), de forma que se puede hablar de la **regulación de las consecuencias o de regulación asistida.** Ejemplos de esta situación son la fiebre (v. 224) y el ajuste de la longitud muscular a través de los husos musculares y las motoneuronas y(v. 316).

En el organismo no sólo se regulan magnitudes sencillas, como la presión arterial, el valor del pH celular, la longitud muscular, el peso corporal y la concentración de glucosa plasmática, sino también procesos complejos, como la fecundación, el embarazo, el crecimiento, la diferenciación de los órganos y la elaboración de los estímulos sensitivos y la actividad motora de los músculos esqueléticos, así como el mantenimiento del peso corporal al correr y al permanecer de pie. El proceso de regulación puede durar sólo milisegundos (movimiento intencional) o varios años (crecimiento).

Los sistemas de regulación descritos antes permiten mantener un valor real medio constante con oscilaciones más o menos importantes en forma de ondas. Cuando se produce un estímulo modificador brusco, estas oscilaciones se hacen más importantes, pero en un sistema estable de regulación se normalizan (E, paciente 1). Estas oscilaciones suelen representar sólo un pequeño porcentaje, aunque en ocasiones son considerables. Por ejemplo, la glucosa plasmática se duplica después de la comida, por lo que sólo se intenta evitar los valores extremos (hiper o hipoglucemia) y las desviaciones crónicas. Cuanto más exacto deba ser el control, más sensible habrá de ser el sistema de regulación *(factor de intensificación* más alto), lo que prolonga la duración de las oscilaciones (E, paciente 3) y vuelve inestable la regulación en situaciones extremas, con la consiguiente oscilación del valor real entre los valores extremos *(oscilación de la regla,* E, paciente 4).

Las oscilaciones del valor real después de un estímulo modificador se pueden amortiguar de forma que: a) cuanto más intensa sea la señal del sensor, con más rapidez se aleja el valor real del teórico *(propiedades diferenciales* del sensor) (v. 312 y ss.), y b) se informa de la probable magnitud de la alteración al sistema regulador fmagniíucj *de la alteración).* En la termorregulación se produce un fenómeno de contrarregulacióil desencadenado por los receptores de frío de la piel, antes de que se llegue a modificar el valor real (temperatura central) (v. 224). Lai desventajas de los sensores D en los circu» tos reguladores quedan demostradas por los presosensores arteriales en la regulado» aguda de la presión arterial: las elevaciones lentas, pero constantes de la presión artericl que se producen en la hipertensión escapa» de la regulación, mientras que una dismira» ción rápida de la misma en un paciente hipertenso desencadena una rápida respuesta para volver a elevarla. Para la regulación a largo plazo de la presión arterial son neces» ríos otros sistemas reguladores.

D. Regulación: pasos después de la alteración y modificación del valor teórico

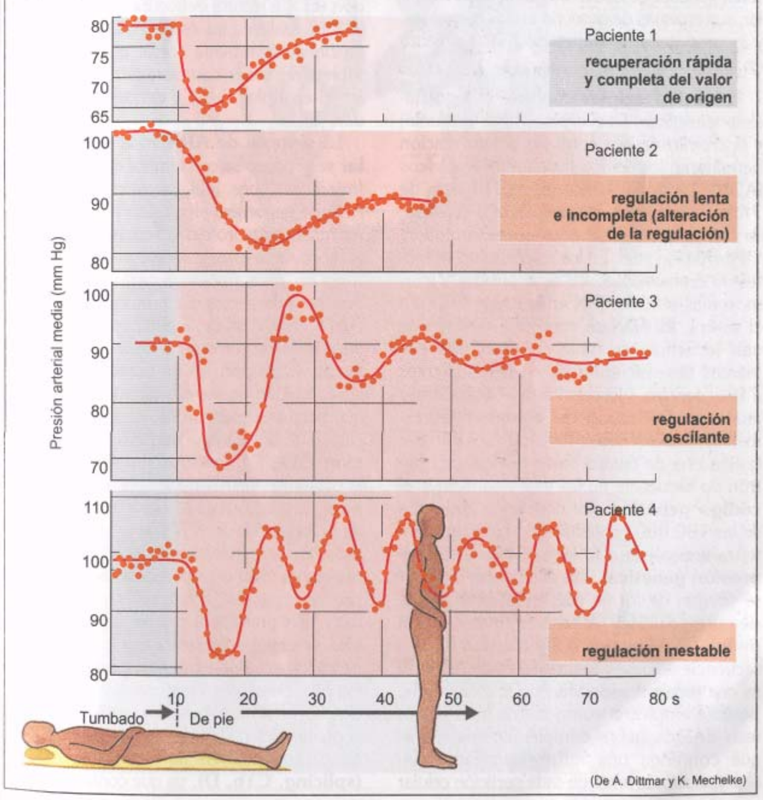


1 Regulación estable

2 Importante desviación

3 Importante desviación del valor teórico

E. Regulación de la presión arterial al levantarse súbitamente



(De A. Dittmar y K. Mechelke)

## La célula

La célula es la unidad más pequeña de los seres vivos y ella (ninguna unidad menor) puede realizar las funciones fundamentales del organismo, como el metabolismo, el crecimiento, el movimiento, la multiplicación y la transmisión de la herencia *(W. Roux,* v. 4). El crecimiento, la multiplicación y la herencia son posibles por la *división celular.*

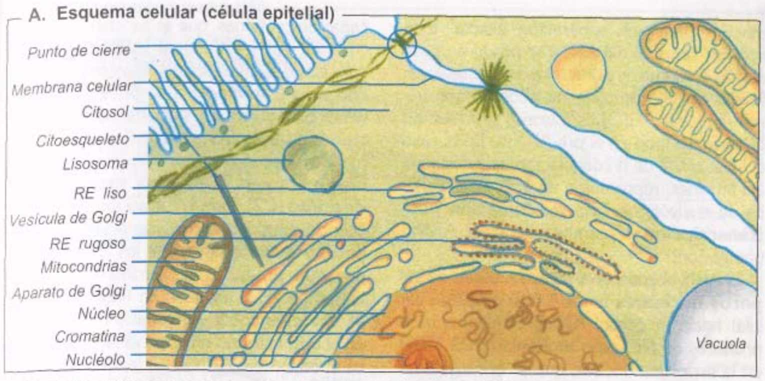
Los **componentes celulares** son la *membrana celular, el citosol* o *citoplasma* (50% del volumen) y las estructuras subcelulares incluidas en el mismo con su propia membrana limitante, las organelas *celulares* (A, B). Las organelas de las células eucariotas son muy especializadas. Por ejemplo, su material genético se concentra en el núcleo celular, sus enzimas de desecho en los lisosomas, y la producción oxidativa de ATP se realiza en las mitocondrias.

El **núcleo celular** contiene el jugo nuclear (cariolinfa), el cuerpo nuclear (nucléolo) y la *cromatina* que contiene la información hereditaria, los ácidos *desoxtrribonucleicos* (ADN). La doble hélice de ADN (hasta de 7 cm de longitud) está arrollada y plegada, de forma que contiene los cromosomas de 10 um de longitud. En los hombres hay 46 pares de cromosomas, 22 autosomas y 2 cromosomas sexuales (XX en la mujer y XY en el varón). El ADN se compone también de una secuencia de moléculas con tres elementos (los *nucleótidos),* correspondientes a una pentosa (desoxirribosa), un fosfato y una base. Del azúcar del esqueleto azúcar-fosfato (desoxirribosa-fosfato-desoxirribosa) cuelga una de cuatro bases distintas. El patrón de secuencia de las bases constituye el **código genético** que determina cada una de las 100.000 proteínas diferentes que sintetiza una célula a lo largo de su vida **(expresión genética).** Las dos hebras de ADN se pliegan de forma que en la doble hélice siempre coinciden la base *adenina* (A) con íiinina (T) y guanina (G) y cirosina (C). La secuencia de bases de una hebra de ADN (E) es una «imagen especular» de la otra, lo que permite emplearla como matriz para la síntesis de una hebra complementaria nueva que contenga una información idéntica, algo que sucede antes de cada partición celular para duplicar la información genética **(replicación).**

La **transmisión del código genético** del ADN nuclear (secuencia de bases) a la síntesis proteica en el citosol (secuencia de aminoácidos) es realizada por el ácido ribonucleico mensajero (ARNm, Cl). Esta molécula se sintetiza en el núcleo celular y se diferencia; del ADN en que sólo tiene una hebra constij tuida por ribosa en lugar de desoxirribosa y contiene *uracilo* (U) en lugar de timina. En la cadena de ADN, cada aminoácido (glutamato, E) de la proteína codificada viene determij nado por tres bases consecutivas (triplete da bases, en el ejemplo C-T-C; codogén)] Cuando se lee el ADN, en el **ARNm** se sustil tuye por el triplete de bases complementaria (en el ejemplo, G-A-G), que constituye el cal *don* (E). La lectura del codón en el ribosoma (C2) se realiza a través del **ARNt** (de transfej rencia) relativamente corto, que contiene *a* triplete de bases complementario del codóij (en el ejemplo, C-U-C), denominado antica don (E).

**La síntesis de ARN** en el **núcleo celul lar** se produce bajo el control de las ARN-poj *íimerasas* (tipos I-III), cuyo efecto sobre ej ADN se encuentra bloqueado en condicionei normales por proteínas represoras. Cuandl el represor se elimina (desrepresión) y los *faa tores de transcripción generales* se ligan a la denominada secuencia promotora del ADti (TATA en el caso de la polimerasa II), se prel duce la fosforilación de la misma. Una vez aa tivada, se produce en un punto determinad! la separación de las dos hebras del ADN, lo que permite la lectura del código y la codifI cación de una cadena de ARNm (transcripción **Cía, D).** Este ARNhn sintetizado pJ la polimerasa (ARN nuclear heterogéneo) ti J ne un «capuchón» en el extremo 5' y una col de poliadeninas en el 3' (D) y «está empaqua tado» en una envoltura de proteínas, de foi ma que da lugar a las partículas de ribonuclecl proteína nucleares heterogéneas (PRNhr» Este ARN primario o pre-ARNm contiene ni sólo secuencias de bases que codifican arr» noácidos para las proteínas *(exones),* si™ también otras que no intervienen en la codi» cación *(mirones).* Los intrones, que pued« contener desde 100 hasta 10.000 núcleo! dos, son separados de la cadena de ARB **(splicing, Clb, D),** ya que contienen infc*

A. Esquema celular (célula epitelial)



B. Estructura de la célula, microscopio electrónico (célula epitelial)

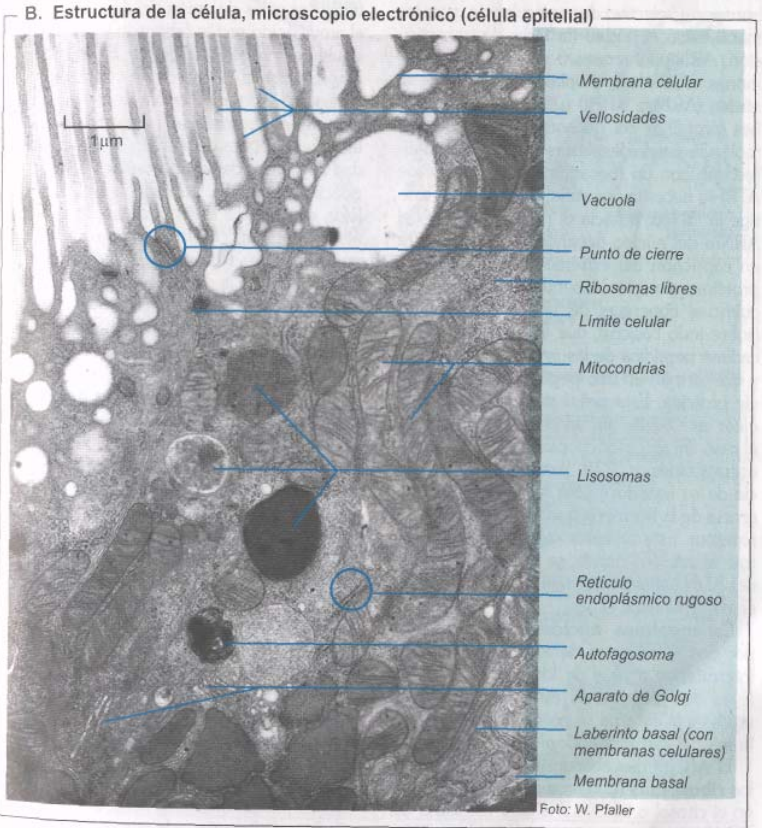


Foto: W. Pfaller

mación para una separación exacta. Este splicing depende del ATP y se produce por la acción conjunta de numerosas proteínas localizadas en un complejo de ribonucleoproteínas *(spliceosoma)*. Los intrones representan la parte del león en el pre-ARNm. En el caso del factor VIII de la coagulación, que contiene 25 intrones, representan un 95% de la cadena de nucleótidos. Esta **modificación postranscripcional** permite alterar el ARNm (metilación).

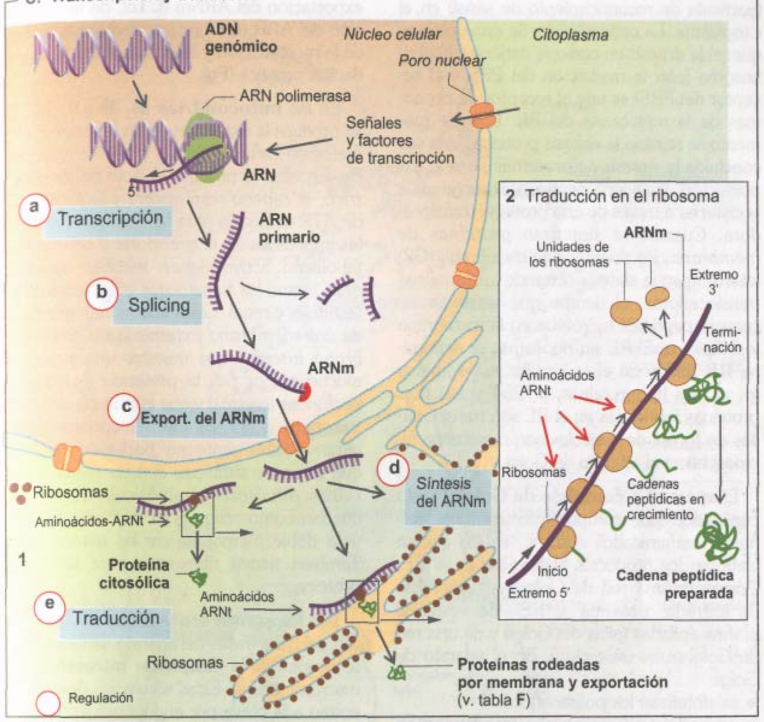
El ARN abandona el núcleo a través de los **poros nucleares** (unos 4.000 por cada célula) hacia el citosol (Cíe). Son complejos proteicos de alto peso molecular (125 MDa) en la envoltura nuclear, que se encargan del transporte selectivo de moléculas de gran tamaño hacia el núcleo (factores de transcripción, ARN-polimerasas o receptores de hormonas esteroideas citoplasmáticos), desde el núcleo (ARNm, ARNt) o en ambas direcciones (proteínas del ribosoma). Para que una molécula pueda desplazarse en una u otra dirección (con un mecanismo dependiente de ATP) se necesita una señal específica, que dirige la molécula hacia el poro. La salida del ARNm del núcleo depende de la *estructura en capuchón* del extremo 5', la entrada de proteínas al núcleo depende de una o dos secuencias concretas de pocos aminoácidos (sobre todo básicos), que forman parte de la cadena peptídica de las proteínas nucleares y que forman un lazo peptídico en la superficie proteica. Esta señal *de localization nuclear* está oculta por un chaperon (hsp90 en el caso del receptor citoplasmático de los glucocorticoides, v. 278, [hormona]) en ausencia de su ligando y sólo se muestra en presencia de la hormona que libera la hsp90 del receptor. Este receptor «activado» puede entrar al núcleo, donde se une a secuencias del ADN específicas y regula la transcripción de determinados genes.

La **envoltura nuclear** está compuesta por dos membranas de fosfolípidos, que se interrumpen a nivel de los poros nucleares. Estas dos membranas están estrechamente unidas y la externa se continúa con la membrana del *retículo endoplasmático* (RE) (F).

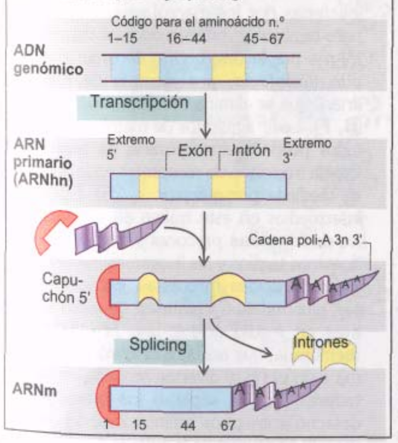
El ARNm que abandona el núcleo llega a los **ribosomas** (Cl), que se localizan sueltos en el citosol o ligados a la cara citosólica del RE. Cada ribosoma está constituido por docenas de proteínas, que se asocian con moléculas de ARN estructural **[ARNr** (ribosómico)]. Las dos unidades del ribosoma se transcriben en el **nucléolo** a partir de numerosos genes para el ARNr y salen del núcleo por se-j parado a través de los poros. Su unión en forma de ribosoma constituye una «máquina» bioquímica para la **síntesis proteica (traducción)** (C2). Para la formación de cada secuencia peptídica es necesario un **ARNt** específico (para cada uno de los 21 aminoácidos que producen las proteínas), a cuyaj extremo C-C-A (idéntico en todos los ARNt) se une el aminoácido inicial y que presenta en el otro extremo un anticodón, que reconoce el codón del ARNm (E) (el ribosoma con-1 tiene dos sitios de unión del ARNt, uno paral el aminoácido recién fabricado y otro para etj siguiente; no se muestra en E). La síntesis empieza con la lectura de un codón de inicio y termina con un codón de terminación. Después el ribosoma se divide en sus dos mitades y se separa del ARNm (C2). La velocH dad de síntesis de un ribosoma es 10-20 ami-j noácidos/segundo. La cadena de ARNm es! leída en distintos sitios por varios ribosomaa al mismo tiempo (polirribosomasj, de formal que la velocidad de síntesis de una proteínaj es más alta que la de su ARNm. Por ejemplo] en la médula ósea se producen unas 5 x lO$^{1}$! copias de hemoglobina a razón de 574 ami-j noácidos/segundo.

El **retículo endoplasmático (RE, C, F)** desempeña un papel central en la síntesis proteica y lipídica de la célula y actúa como] una reserva de Ca$^{2+}$ intracelular (v. 17, A)J Corresponde a un laberinto en forma de re-j des de canales ramificados y vesículas aplaH nadas, cuyos espacios internos (cisternas! aproximadamente un 10% del volumen celuj lar) están unidos entre sí y rodeados de und membrana, que representa hasta el 70% dd la masa total de membrana celular. En la suj perficie externa de una parte del RE se localiJ zan los ribosomas **(RE rugoso),** en los que **sd** sintetizan las proteínas de la membrana (G)j del RE, del aparato de Golgi, de los lisosomas] etc., así como las proteínas para exportación] Cuando se empieza a sintetizar una proteína (en el extremo aminoterminal) en los ribosoí mas (al principio libre) se origina una secuenj cía de señalización, a la que se liga una PR9

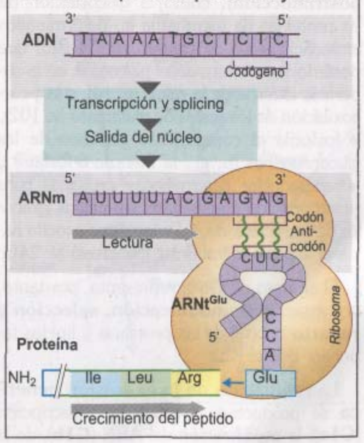
C. Transcripción y traducción


ADN genómico
Núcleo celular
Citoplasma
Poro nuclear
ARN polimerasa
Señales y factores de transcripción
5'
ARN
a Transcripción
ARN primario
b Splicing
ARNm
c Export. del ARNm
d Síntesis del ARNm
Ribosomas
Aminoácidos-ARNt
1
Proteína citosólica
Aminoácidos ARNt
e Traducción
Ribosomas
Regulación
Proteínas rodeadas por membrana y exportación (v. tabla F)
2 Traducción en el ribosoma
ARNm
Unidades de los ribosomas
Extremo 3'
Termi-nación
Aminoácidos ARNt
Ribosomas
Cadenas peptídicas en crecimiento
Inicio
Extremo 5'
Cadena peptídica preparada

D. Transcripción y splicing


Código para el aminoácido n.º
1–15
16–44
45–67
ADN genómico
Transcripción
ARN primario (ARNhn)
Extremo 5'
Exón
Intrón
Extremo 3'
Cadena poli-A 3n 3'
Capu-chón 5'
A A A A A
Splicing
Intrones
ARNm
1
15
44
67

E. Codif. de proteínas por el ADN y el ARN


3'
5'
ADN
T A A A A T G C T C T C
Codógeno
Transcripción y splicing
Salida del núcleo
5'
3'
ARNm
A U U U U A C G A G A G
Codón
Anti-codón
C U C
Lectura
ARNt$^{Glu}$
5'
C C A
Ribosoma
Proteína
NH$_2$
Ile
Leu
Arg
Glu
Crecimiento del péptido

(partícula de reconocimiento de señal) en el citoplasma. La consecuencia de esta unión es que: a) la síntesis en curso se detiene y b) el ribosoma (con la mediación del PRS y el receptor del PRS) se une al receptor de ribosomas de la membrana del RE. En este momento se reinicia la síntesis proteica. Una vez concluida la síntesis de *proteínas para la exportación,* la cadena peptídica es secretada a la cisterna a través de una proteína translocadora. Cuando se sintetizan proteínas *de membrana,* los dominios de membrana (G2) interrumpen la síntesis cerrando las proteínas translocadoras, al tiempo que sitúan la secuencia peptídica hidrófoba en la membrana fosfolipídica. El RE sin ribosomas se denomina **RE liso** y en él se sintetizan los lípidos (p. ej., las lipoproteínas, v. 254 y ss.). Las proteínas fabricadas en el RE son transportadas en forma de vesículas con membrana (lípidos) hacia el aparato de Golgi.

El **aparato o complejo de Golgi** (F) está constituido por compartimientos funcionalmente comunicados entre sí, en los que se elaboran los productos elaborados en el RE. Consta de una red de Golgi-ds (superficie de entrada, próxima al RE), de vesículas planas apiladas (pilas del Golgi) y de una red de Golgi-trcms (selección). En el aparato de Golgi:

* se sintetizan los polisacáridos.
» se modifican las proteínas **(modificación postraducción),** como la glucosilación de las proteínas de membrana en determinados aminoácidos (ya se produce en el RE), que posteriormente forman el glucocálix en la superficie externa de la célula (v. 14), o la y-carboxilación de los restos de glutamato (v. 102).
* fosforila el componente glucídico de las glucoproteínas (p. ej., la manosa-6-fosfato) y
» «empaqueta» determinadas proteínas para su exportación en *vesículas secretoras* (granulos de secreción), cuyo contenido se *exocita* hacia el espacio extracelular (páncreas) (v. 246).

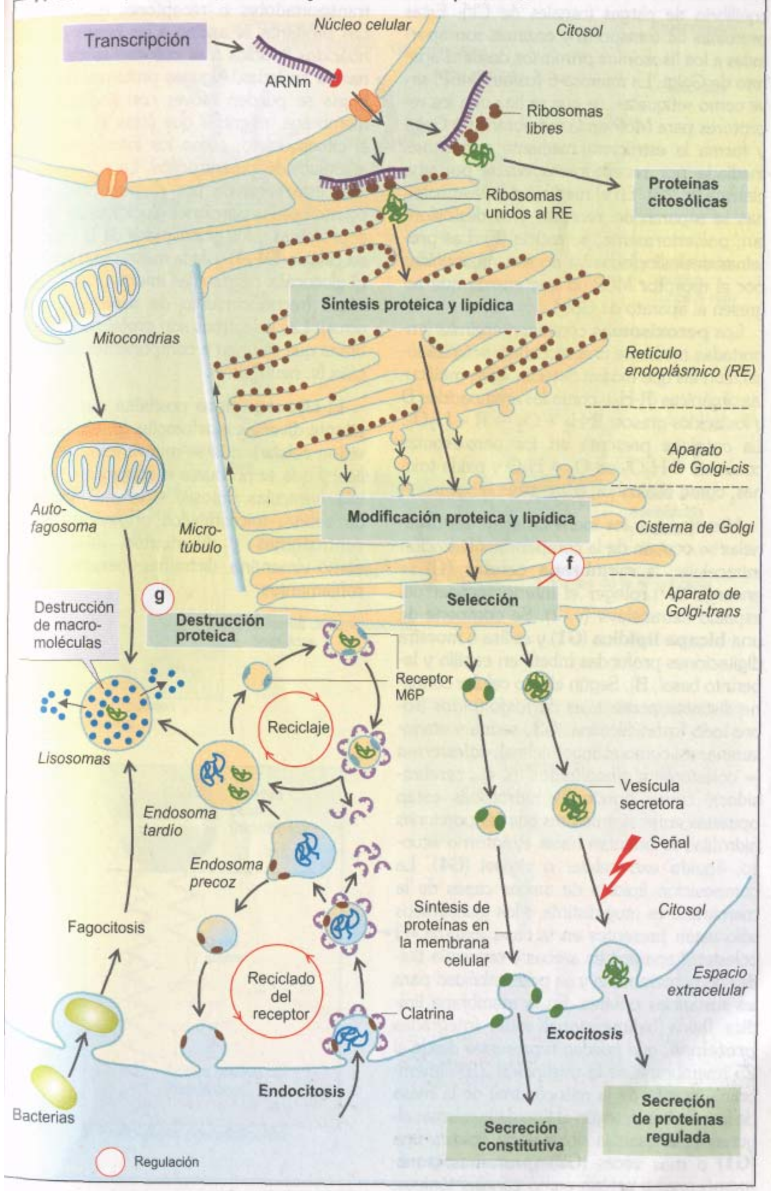
El aparato de Golgi representa, por tanto, una estación de **modificación, selección y reparto** central de las proteínas y lípidos fabricados en el RE.

**La regulación de la expresión genética** se produce a nivel de la transcripción (Cía), la modificación del ARN (Clb), de la exportación del ARNm (Cíe), de la elimina-1 ción del ARN (Cid), de la traducción (Cíe), I de la modificación y selección (Ff) y la degra-1 dación proteica (Fg).

En las **mitocondrias** (A, B y v. 17, B» se produce la oxidación de los lípidos y los hi-1 dratos de carbono a $CO_2$ y $H_20$ empleando* $O_2$. En ellas se produce el *ciclo del ácido* cí-l trico, la *cadena respiratoria* y la /ormación» *de ATP* necesaria para los mismos. Las célu-l las implicadas en el transporte y con un me-1 tabolismo activo tienen muchas mitocon-l drias, como los hepatocitos y los epitelios in-1 testinales y renal. Las mitocondrias se rodeaiH de una *membrana externa* lisa y una mem-B brana *interna,* que muestra una superficie* mucho mayor por la presencia de pliegues» profundos (crestas) y que está implicada en ell transporte (v. 17, B). Las mitocondrias se ori-l ginan posiblemente en bacterias aerobias ,1 que vivían en simbiosis con las células anae-B robias (hipótesis simbiótica], de las queB quedan como reliquias el ADN (bacteriano! y la doble membrana de las mitocondriasl También tienen ribosomas para la síntesis» proteica.

**Los lisosomas** son vesículas (F), que deri-B van del RE a través del aparato de Golgi y quel se ocupan de la **«limpieza» intracelular de»** macromoléculas. Estas sustancias de desechB entran a la célula por endocitosis (como la al-l búmina en el túbulo renal, v. 158) o fagocitosis» (bacterias por los macrófagos, v. 94 y ss.),l pero también se pueden originar dentro de lal misma por la destrucción de organelas pro| pias (auto/agía, por ejemplo de mitocori drias), que se eliminan en los *autofagosoma:* (B, F). Los fragmentos de membrana endocl tados pueden reincorporarse de nuevo a la misma (reciclado de receptores en la endocitosis mediada por receptor, v. 28). Estacione; intermedias en este tráfico de vesículas sos los **endosomas** *precoces* y *tardíos.* Los en| dosomas tardíos y los lisosomas contienen hi drolasas acidas (proteases, nucleasas, lipa sas, glucosidasas, fosfatases, que sólo son ac uvas en medio ácido), una $H^+$-*ATPasa* d« membrana, que acidifica el interior del lisosq ma a un pH 5, y diversas proteínas transport tadoras, que a) separan los productos del desecho (entre otros, aminoácidos) del citoplasB ma y b) se ocupan de la entrada de H* para el

F. Síntesis, selección, reciclado y destrucción de proteínas


Transcripción
Núcleo celular
Citosol
ARNm
Ribosomas libres
Proteínas citosólicas
Ribosomas unidos al RE
Síntesis proteica y lipídica
Mitocondrias
Retículo endoplásmico (RE)
Aparato de Golgi-cis
Auto-fagosoma
Micro-túbulo
Modificación proteica y lipídica
Cisterna de Golgi
f
Selección
Aparato de Golgi-trans
g
Destrucción de macro-moléculas
Destrucción proteica
Receptor M6P
Lisosomas
Reciclaje
Endosoma tardío
Vesícula secretora
Endosoma precoz
Señal
Síntesis de proteínas en la membrana celular
Citosol
Fagocitosis
Reciclado del receptor
Espacio extracelular
Clatrina
Exocitosis
Endocitosis
Bacterias
Secreción constitutiva
Secreción de proteínas regulada
Regulación

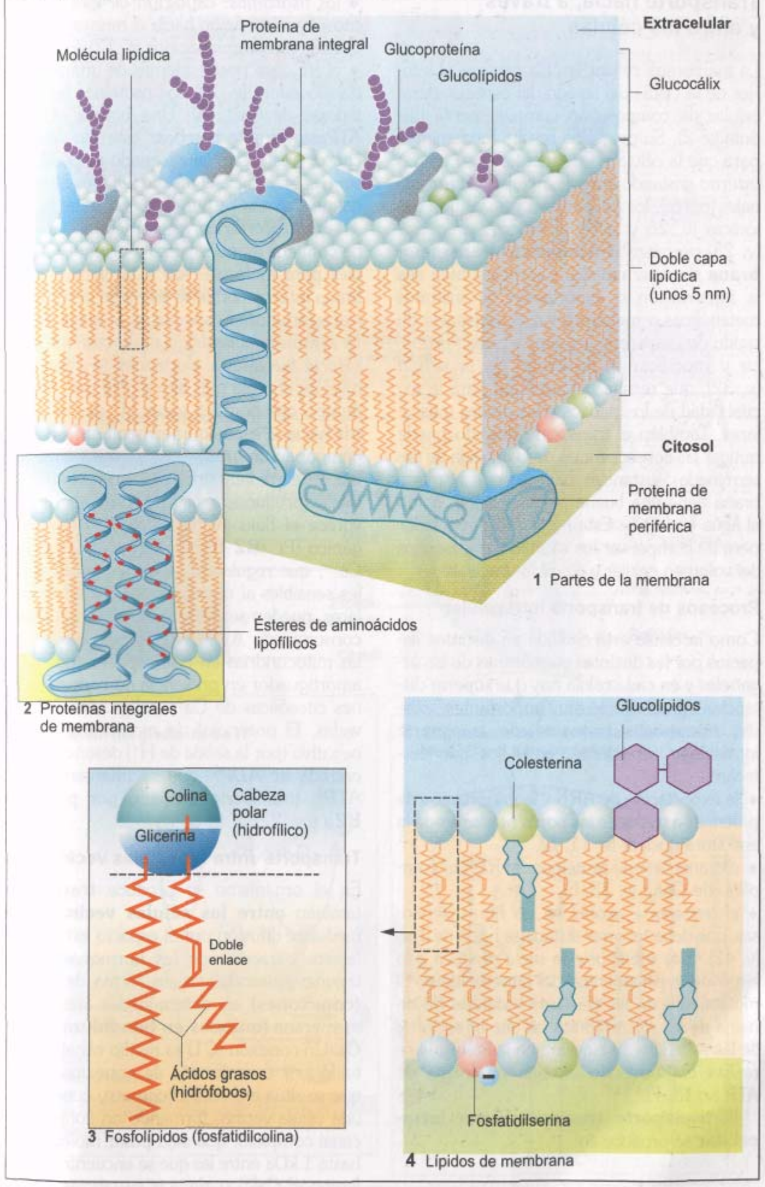
equilibrio de cargas (canales de Cl~). Estas proteínas de transporte y enzimas son aportadas a los *lisosomas primarios* desde el aparato de Golgi. La manosa-6-fosfato (M6P) sirve como «etiqueta», ya que se liga con los receptores para M6P en la membrana de Golgi y forma la estructura mediante endocitosis mediada por receptores ayudada por una clatrina (v. 28). En el medio ácido las proteínas se separan del receptor y se desfosforilan; posteriormente, se recicla (F). Las proteínas desfosforiladas ya no son reconocidas por el receptor M6P, lo que impide que regresen al aparato de Golgi.

**Los peroxisomas** contienen enzimas (importadas mediante una secuencia señalizadora), con las que oxidan determinadas molécu-las'orgánicas ($R\text{-}H_2$), como los aminoácidos D y los ácidos grasos: $R\text{-}H_2 + 0_2$ -» $R + H_20_2$. La cata/asa presente en los peroxisomas convierte 2 $H_20_2$ en $0_2 + H_2O$ y oxida toxinas, como el alcohol, entre otras.

Mientras que las membranas de las organelas se ocupan de la compartimentalización intracelular, la **membrana celular (G)** se encarga de proteger el interior celular del espacio extracelular (v. 2). Se compone de una **bicapa lipídica** (Gl) y es lisa o muestra digitaciones profundas (ribete en cepillo y laberinto basal, B). Según el tipo celular contiene distintos porcentajes de *fosfolípidos* (so bre todo fosfatidilcolina, G3, serina y etano lamina, así como esfingomielina), *colesterinc (*= colesterol) y g/uco/ípidos (p. ej., cerebro sidos), cuyas porciones hidrófobas estar opuestas entre sí, mientras que las porciona hidrófilas se orientan hacia el entorno acuo so, líquido extracelular o citosol (64). L composición lipídica de ambas capas de 1; membrana es muy distinta y los glucolípido sólo están presentes en la capa externa. E colesterol aparece en ambas y reduce la flui dez de la membrana y su permeabilidad par las sustancias polares. En la membrana lip: dica fluida bidimensional están integrada **proteínas,** que pueden representar desde < 25 (membrana de la mielina) al 75% (men brana interna de la mitocondria) de la mas de la membrana según el tipo de la misma; a gunas atraviesan la doble capa lipídica un (Gl) o más veces (G2) *(proteínas irán, membrana)* y actúan como canales iónico: transportadores o receptores hormonales. Las proteínas se anclan a los restos de aminoácidos lipófilos o se colocan sobre proteínas ya ancladas. Algunas proteínas de membrana se pueden mover con libertad en la membrana, mientras que otras se anclan en el citoesqueleto, como los intercambiadores amónicos de los eritrocitos. La superficie celular está revestida por el *glucocálix,* compuesto por las porciones glucídicas de las glucoproteínas y los glucolípidos de la membrana celular (61,4) y de la *matriz extracelular.* El glucocálix permite las interacciones célula-célula (reconocimiento de superficie, entrí otros). Las selectinas son proteínas de mem brana que se unen a componentes del gluco cálix (v. neutrófilos).

**El citoesqueleto** posibilita que la célulí adopte diversas morfologías (p. ej., en la di visión celular), que se mueva (migración, ci lios) y que se produzca el transporte intrace lular (vesículas, mitosis). Contiene filamento de actina, microtúbulos originados en lo centrosomas y filamentos intermedios como vimentina, desmina, queratina y neu rof ¡lamentos.

## G. Membrana celular


Extracelular
Molécula lipídica
Proteína de membrana integral
Glucoproteína
Glucolípidos
Glucocálix
Doble capa lipídica (unos 5 nm)
Citosol
Proteína de membrana periférica
Ésteres de aminoácidos lipofílicos
Colina
Glicerina
Cabeza polar (hidrofílico)
Doble enlace
Ácidos grasos (hidrófobos)
Glucolípidos
Colesterina
Fosfatidilserina

1 Partes de la membrana

2 Proteínas integrales de membrana

3 Fosfolípidos (fosfatidilcolina)

4 Lípidos de membrana

## Transporte hacia, a través y entre las células

La membrana celular lipófila protege al interior de la célula del líquido del espacio extracelular de composición completamente distinta (v. 2). Su presencia resulta fundamental para que la célula pueda mantener su *medio interno* gastando energía metabólica. Los canales (poros), los transportadores, las bombas iónicas (v. 26 y ss.) y el proceso de citosis (v. 28) permiten el **transporte transmembrana** de determinadas sustancias, bien sea la importación o exportación de sustratos metabóiicos o metabolitos o el transporte dirigido de iones, con los que se puede producir y modificar el *potencial de la célula* (v. 32), que resulta fundamental para la excitabilidad de los nervios y las células musculares. También el transporte dirigido puede mitigar las consecuencias de la entrada de determinadas sustancias para las que la membrana tiene una buena permeabilidad, como el agua y el $CO_2$. Este mecanismo regulador permite compensar los cambios no deseados del volumen celular y del pH intracelular.

### Procesos de transporte intracelular

Como la célula está dividida en distintos espacios por las distintas membranas de las organelas y en cada célula hay que superar distancias intracelulares muy importantes, existen numerosos procesos de transporte intracelular específicos, entre los que destacan:

* la exportación de ARN y la importación de proteínas a través de los poros nucleares de la envoltura nuclear (v. 11, C),

» el transporte de proteínas del RER *al complejo de Golgi* (v. 13, F),

* el transporte axonal en las fibras nerviosas, que debe recorrer distancias hasta de 1 m (v. 42). Este transporte se suele producir a lo largo de los filamentos del citoesqueleto. El movimiento de las vesículas rodeadas de dineína de los microtúbulos en una dirección y de las rodeadas de kinesina en la contraria se realiza consumiendo energía en forma de ATP (v. 13, F).

El **transporte transmembrana intracelular** se produce en:

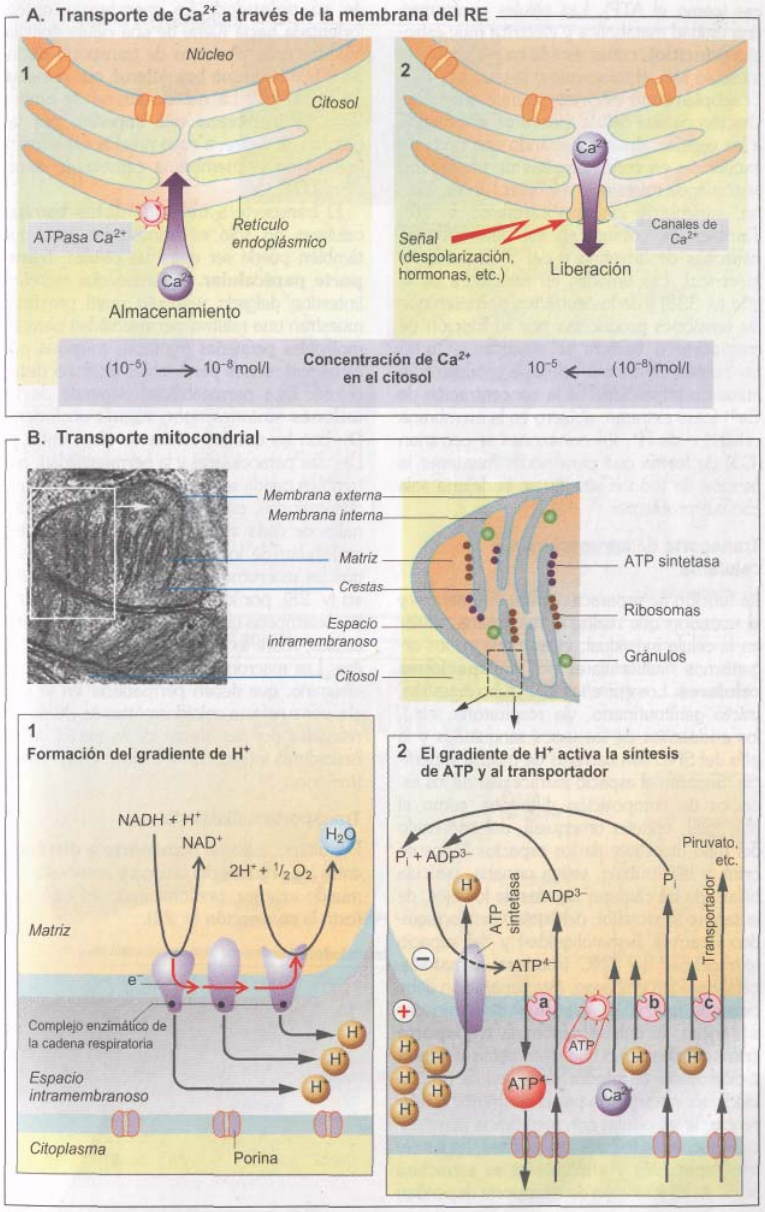
» los *lisosomas:* captación de iones $H^+$ del citosol y eliminación hacia el mismo de metabolitos, como aminoácidos (v. 12);

* el *RE,* que posee además de una proteína translocadora (v. 10) dos proteínas transportadoras de $Ca^2$* (A). Una bomba de $Ca^2$* ATPasa permite bombear este ion desde e! citosol y este $Ca^2$* almacenado se puede volver a liberar hacia el mismo a través de un canal de $Ca^{2+}$ en respuesta a una señal (v. 36);

* las mitocondrias, cuya membrana externa contiene grandes poros (porinas, permeables para moléculas <5 kDa) y cuya membrana interna contiene una gran densidad de transportadores específicos y enzimas (B). El complejo enzimático de la *cadena respiratoria* transporta electrones *(e-)* desde ur nivel de energía más alto a otro más bajo, a tiempo que bombea iones H* desde la matriz hacia el espacio intermembranoso (Bl), generando un *gradiente H*-iones* en la iría triz. Este gradiente no sólo activa la ATP sintetasa (producción de ATP; B2), sino que favorece el flujo de piruvato- y fosfato inorgánico (Pr **(B2** b,c y v. 28). Los iones *de* $Ca^{2+}$, que regulan las enzimas mitocondriales sensibles al mismo en las células musculares, pueden ser bombeados hacia la matriz consumiendo ATP (B2), lo que convierte e las mitocondrias en una especie de espacio amortiguador en presencia de concentraciones citosólicas de $Ca^2$* peligrosamente elevadas. El *potencial de membrana* intern< negativo (por la salida de $H^+$) desencadena It entrada de $ADP^{3'}$ que se intercambia por $ATP^{4'}$ (transporte mediado por potencial B2a y v. 22).

### Transporte entre las células vecinas

En el organismo se produce **transporte** también **entre las células vecinas,** biei mediante difusión por el espacio extracelula (efecto paracrino de las hormonas) o po uniones intercelulares en forma de canale **(conexones)** en determinadas áreas de **l;** membrana **(uniones en hendidura o gap C).** Un conexón (Cl) es medio canal, constituido por 6 moléculas de conexina (C2) j que se sitúa enfrentado con otro conexón d una célula vecina, formando en conjunto ui canal completo, que deja pasar moléculas d hasta 1 kDa entre las que se encuentran ione (como el $Ca^{2+}$) y algunas sustancias orgáni



A. Transporte de $Ca^{2+}$ a través de la membrana del RE

B. Transporte mitocondrial

1
2
Núcleo
Citosol
ATPasa Ca2+
Retículo endoplásmico
Ca2+
Almacenamiento
Señal (despolarización, hormonas, etc.)
Canales de Ca2+
Liberación
(10-5) → 10-8 mol/l
Concentración de Ca2+ en el citosol
10-5 ← (10-8) mol/l
Membrana externa
Membrana interna
Matriz
Crestas
Espacio intramembranoso
Citosol
ATP sintetasa
Ribosomas
Gránulos
1 Formación del gradiente de H+
NADH + H+
NAD+
2H+ + 1/2 O2
H2O
Matriz
e-
Complejo enzimático de la cadena respiratoria
H+
Espacio intramembranoso
Citoplasma
Porina
2 El gradiente de H+ activa la síntesis de ATP y al transportador
Pi + ADP3-
H+
ATP sintetasa
ADP3-
Piruvato, etc.
Pi
Transportador
ATP4-
a
b
c
ATP
Ca2+

cas (como el ATP). Las células conforman **una** unidad metabólica **y** eléctrica muy estrecha **(sincitio),** como sucede en el epitelio, el músculo liso, el miocardio y la glía del SNC. El acoplamiento eléctrico permite que la excitación de una *célula muscular* se extienda a las vecinas, desencadenando una onda de excitación en zonas amplias de un órgano (estómago, intestino, vía biliar, útero, uréter, aurículas y cámaras cardíacas; v. 70). También se comunican así determinadas neuronas de la retina y del SNC *(sinopsis eléctrica)*. Las uniones en hendidura de la *glía* (v. 338) y de los *epitelios* permiten que las tensiones producidas por su función de transporte o barrera se repartan a todas las células. Si en una célula se produjera un aumento importante de la concentración de $Ca^{2*}$ (caso extremo: agujero en la membrana celular) o de $H^+$, los conexones se cerrarían (C3) de forma que para poder mantener la función de todo el sincitio se la dejaría sola con sus problemas.

### Transporte **de agrupaciones celulares**

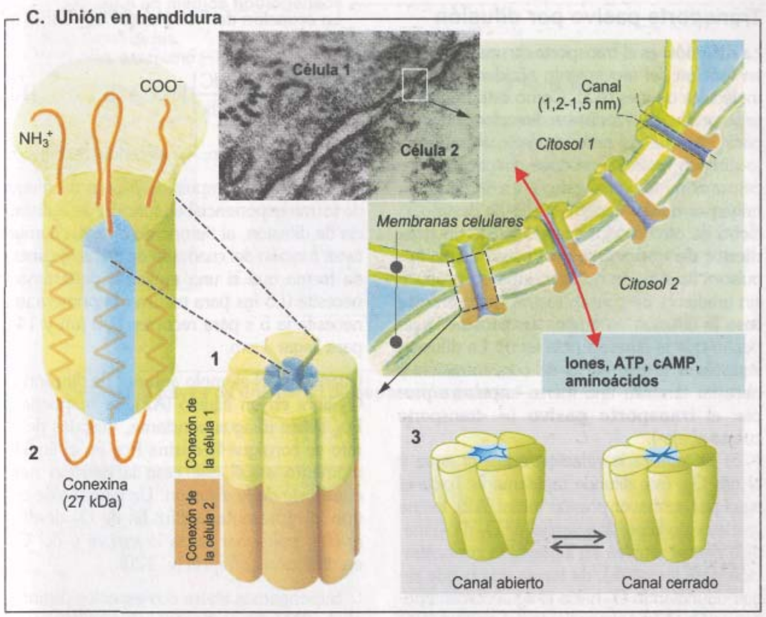
La función de separación entre el «interior» **y** el «exterior» que realiza **la** membrana celular en la célula individual, es asumida en los organismos multicelulares por **agrupaciones celulares.** Los *epitelios* (piel, tubo digestivo, tracto genitourinario, vía respiratoria, etc.), los *endotelios* de los vasos sanguíneos y la *glía* del SNC son barreras de mucha superficie. Separan el espacio extracelular de los espacios de composición diferente, como el aire (piel, epitelio bronquial), del contenido del tubo digestivo, de los espacios llenos de orina y bilis (túbulo, vejiga urinaria, vesícula biliar), de las cámaras líquidas de los ojos, de la sangre (endotelio), del liquido cefalorraquídeo («barrera hematolíquida») y del espacio extracelular del SNC («barrera hematoencefálica»). Sin embargo, esta separación debe permitir que se transporten determinadas sustancias, lo que se denomina **transporte transcelular,** en el que se combina **la** importación hacia el interior de la célula por un lado **y** su exportación por el contrario. **A** diferencia de las células con membrana plasmática redondeada (células sanguíneas), en las células epiteliales **y** endoteliales su estructura (v. **9, A, B) y** función de transporte dependen de su *polaridad.* La membrana apical I (orientada hacia fuera) de una célula epitelial muestra unas proteínas de transporte distintas a la *membrana basotateml,* que mira hacia la sangre. La mezcla lateral de ambos tipos de membrana está impedida por las uniones de cierre, a cuyo nivel la capa fosfo-lipídica de la membrana cambia de dirección (D2).

El transporte a través de dichas barreras celulares no sólo es transcelular, sino que también puede ser entre las células: **transporte paracelular.** Determinados *epitelios* (intestino delgado y túbulo renal proximal) muestran una relativa permeabilidad para las moléculas pequeñas («goteo»), mientras que otros son menos permeables (nefrona distal, colon). Esta permeabilidad depende de las **uniones** (uniones *tight, zónula occludens;* D), con las que las células se unen entre sí. Las vías paracelulares y la permeabilidad, que también puede ser específica para determinados cationes, constituyen elementos funcionales de cada epitelio concreto. La barrera *endotelial* de los vasos puede ser superada por las macromoléculas mediante transcitosis (v. 28), por lo que el transporte paracelular desempeña un papel fundamental en estas células, sobre todo en los endotelios fenestrados. Las macromoléculas amónicas, como la albúmina, que deben permanecer en la sangre por su efecto coloidosmótico (v. 208), son; retenidas por las cargas de la pared de las hendiduras intercelular e incluso en las fenestraciones.

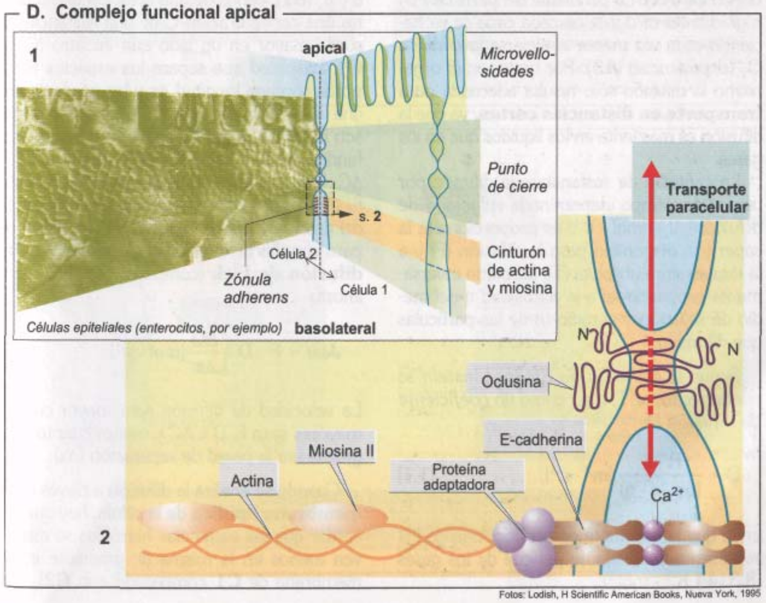
### Transporte a distancia

Por último, existe el **transporte a distancia** entre los órganos del cuerpo y entre éste y el mundo exterior, predominando en este contexto la conuecdón (v. 24).

**C. Unión en hendidura**


Célula 1
Célula 2
COO⁻
NH₃⁺
Canal
(1,2-1,5 nm)
Citosol 1
Membranas celulares
Citosol 2
Iones, ATP, cAMP, aminoácidos
1
Conexón de la célula 1
Conexón de la célula 2
2
Conexina
(27 kDa)
3
Canal abierto
Canal cerrado

**D. Complejo funcional apical**


1
apical
Microvellosidades
Punto de cierre
s. 2
Célula 2
Zónula adherens
Célula 1
Cinturón de actina y miosina
Células epiteliales (enterocitos, por ejemplo)
basolateral
Transporte paracelular
N
N
Oclusina
E-cadherina
Miosina II
Proteína adaptadora
Actina
Ca²⁺
2

Fotos: Lodish, H Scientific American Books, Nueva York, 1995

## Transporte pasivo por difusión

La difusión *es e* transporte de una sustancia en función del movimiento accidental de sus moléculas o iones (Al). Como este transporte se produce en todas las direcciones del espacio, la *difusión neta,* es decir, el transporte dirigido, sólo se produce cuando la concentración de la sustancia en el sitio de origen es mayor que en el sitio de destino, o dicho de otro modo, cuando existe un gradiente de concentración como fuerza impulsora (la difusión unidireccional se produce sin gradiente de concentración, pero en este caso la difusión en ambos sentidos es igual, por lo que la difusión neta es O). La difusión equivale a la diferencia de concentración y necesita también una fuerza impulsora propia: el transporte pasivo (= «transporte cuesta abajo»).

Si se analiza la relación entre el agua y el gas $O_2$, éste difunde rápidamente hacia el agua por su mayor presión inicial (A2), lo que va elevando la presión parcial de $O_2$ ($Po_2$, medida que se emplea en lugar de la concentración para los gases), de forma que puede seguir difundiendo $O_2$ hacia el agua cercana pobre en $O_2$ (Al). La pendiente del perfil de $Po_2$ o gradientes $dPo_2/dx$ en cada capa se va haciendo cada vez menor al alejarse la onda de $O_2$ (exponencial) (A3). Por tanto, en el organismo la difusión sólo resulta adecuada para transporte en distancias cortas, ya que la difusión es más lenta en los líquidos que en los gases.

La cantidad de sustancia que difunde por unidad de tiempo (denominada *velocidad de difusión),* $J_{dif}f$ (mol · $s^{'1}$) es proporcional a la superficie disponible para la difusión (F) y a la temperatura absoluta (T), así como inversamente proporcional a la viscosidad η del medio de solución y el radio (r) de las partículas que difunden.

Según la ecuación *de Stokes-Einstein* se pueden agrupar T, η y r como un *coeficiente*

$$D = \frac{R \cdot T}{(6\pi \cdot r \cdot \eta)} \, [m^2 \cdot s^{-1}], \qquad [1.1]$$

en la que la constante de proporcionalidad R representa la constante general de los gases (8,3144 $K^1 \cdot mol^{\cdot 1}$).

*de difusión D:*

La *ecuación de Pick* (Adolf Pick, 1855) indica:

$$J_{diff} = F \cdot D \cdot \left(\frac{dC}{dx}\right) [mol \cdot s^{-1}]; \qquad [1.2]$$

(C = concentración; · = distancia de difusión)·

Como la fuerza impulsora dC/dx disminuye· de forma exponencial en función de la distan-·cia de difusión, el tiempo de difusión aumen-B ta en función del cuadrado de dicha distancia, 1 de forma que si una molécula determinada! necesita 0,5 ms para *recorrer* la primera μπι,I necesitaría 5 s para *recorrer* 100 μπι y 14 hl para llegar 1 cm.

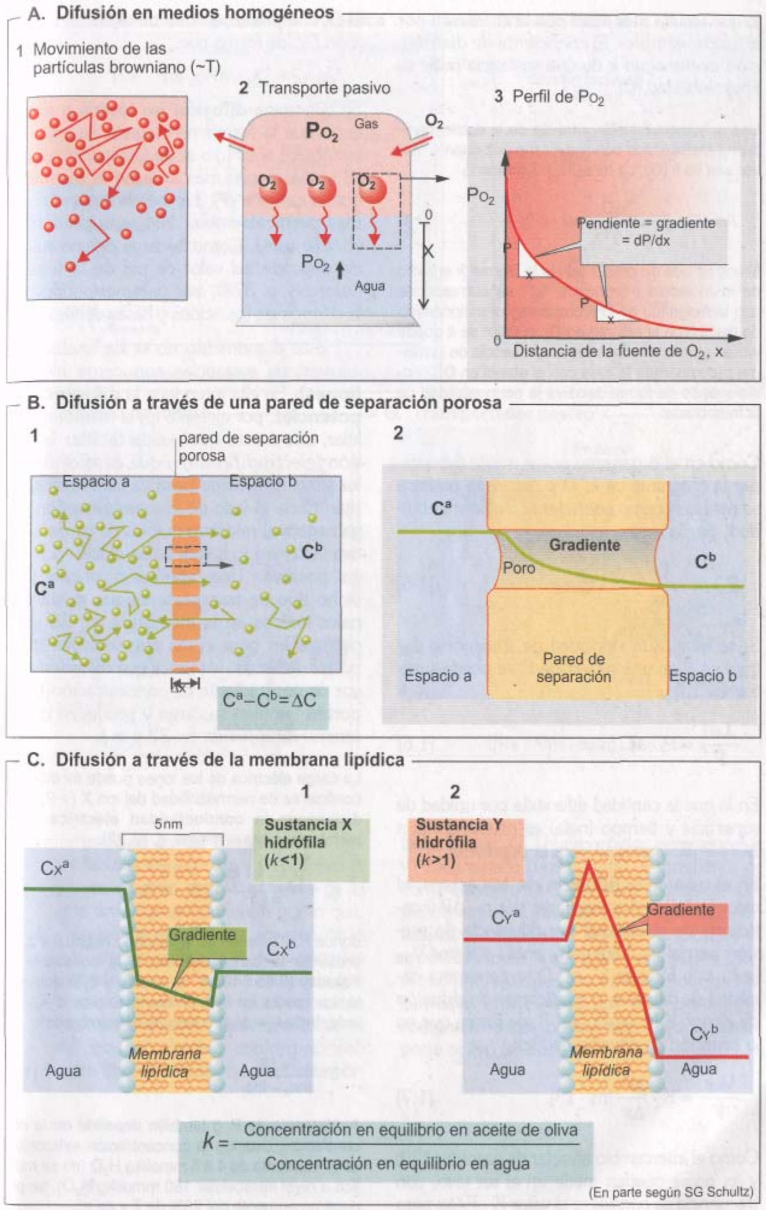
Cuando en el ejemplo anterior de difusión del $O_2$ libre en un líquido (A2), se mantiene IaI $Po_2$ sobre el agua constante, después de uní rato se consigue la misma $Po_2$ en el líquido,· momento en el que cesa la difusión neta:· equilibrio *de Ia difusión.* Un ejemplo de estel tipo lo representa la difusión de $O_2$ desde ell alvéolo pulmonar hacia la sangre y del *CoM* en dirección contraria (v. 120).

Supongamos ahora dos espacios distintos,· a y b, (Bl), llenos de una solución que mues-l tra una concentración C de una sustancia di-1 suelta mayor en un lado que en otro ($C^a$ >J $C^b$). La pared que separa los espacios tiene! poros con una longitud Δχ y los poros tienen! una superficie conjunta F. Como los poros· son permeables para dicha sustancia, ésta difundirá desde a hacia b, por lo que $C^a$ - $C^b$ = AC, la fuerza impulsora. Si tenemos en cuenta sólo los dos espacios a y b (y nos olvidamos del gradiente dC/dx descrito a nivel del poro para simplificar el estudio), la ecuación de difusión de Fick (comparar con 1.2) sería ahora:

$$\mathbf{J_{diff} = F \cdot D} \cdot \frac{\Delta \mathbf{C}}{\Delta \mathbf{x}} [mol \cdot s^{-1}]. \qquad [1.3]$$

La velocidad de difusión será mayor cuanto I mayores sean F, D y AC y menor cuanto más I gruesa sea la pared de separación (Δχ).

Cuando se analiza la difusión a través de IaI membrana lipídica de la célula, hay que re-J cordar que las sustancias hidrófilas se disuel-J ven menos en la misma (v. gradiente intra-J membrana de Cl comparado con C2), por]


A. Difusión en medios homogéneos
1 Movimiento de las partículas browniano (~T)
2 Transporte pasivo
Po2
Gas
O2
O2
O2
O2
0
X
Po2
Agua
3 Perfil de Po2
Po2
Pendiente = gradiente = dP/dx
P
x
P
x
0
Distancia de la fuente de O2, x
B. Difusión a través de una pared de separación porosa
1
pared de separación porosa
Espacio a
Espacio b
Cb
Ca
Δx
Ca−Cb=ΔC
2
Ca
Gradiente
Poro
Cb
Pared de separación
Espacio a
Espacio b
C. Difusión a través de la membrana lipídica
1
5nm
Sustancia X hidrófila (k<1)
Cxa
Gradiente
Cxb
Membrana lipídica
Agua
Agua
2
Sustancia Y hidrófila (k>1)
Cya
Gradiente
Cyb
Membrana lipídica
Agua
Agua

$$k = \frac{\text{Concentración en equilibrio en aceite de oliva}}{\text{Concentración en equilibrio en agua}}$$

(En parte según SG Schultz)

lo que resulta más difícil que la atraviesen por *difusión «simple»*. El *coeficiente de distribución aceite-agua k* de una sustancia mide su liposolubilidad (C).

Una sustancia difunde a través de la doble membrana fosfolipídica con mayor rapidez cuanto mayor sea su *k* (D). La fórmula 1.3 quedaría

$$J_{diff} = k \cdot F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x}\ [\text{mol} \cdot s^{-1}]; \qquad [1.4]$$

Mientras que en presencia de la misma *k* el radio de la molécula r (compare 1.1) se corresponde con la magnitud de D (compárese el malonámido de dietilo con la etilurea en D), el valor de *k* puede variar en muchas decenas en presencia de la misma r (compárese la urea con el etanol en D), condicionando de forma decisiva la permeabilidad de la membrana.

Como en el organismo no se puede determinar la magnitud de *k,* D y Δχ, en la práctica se resumen como *coeficiente de permeabilidad,* por lo que:

$$P = k \cdot \frac{D}{\Delta x}\ [\text{m} \cdot s^{-1}]. \qquad [1.5]$$

Si se analiza la velocidad de transporte $J_{di((}$ (mol · s"$^1$) en una superficie F, se puede sustituir en 1.4 y:

$$\frac{\mathbf{J_{diff}}}{\mathbf{F}} = \mathbf{P} \cdot \Delta\mathbf{C}\ [\text{mol} \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}]. \qquad [1.6]$$

En la que la cantidad difundida por unidad de superficie y tiempo (neta) es proporcional a AC y P (E, línea azul para la pendiente P).

En el caso de la **difusión de los gases,** el valor DC de 1.4 se sustituye por α · ΔP (coeficiente de solubilidad por diferencia de presión parcial; v. 126) y $J_{diff}$ [mol · s^$^1$] por $V_{d_i}$if [m$^3$ · s'$^1$]. El valor *k · a* · D se denomina «facilidad de difusión» o *coeficiente de difusión de Krogh* K [m$^2$ · s"$^1$ · Pa"$^1$], de forma que en la ecuación de difusión de Fick:

$$\frac{\dot{V}_{diff}}{F} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x}\ [\text{m} \cdot s^{-1}]. \qquad [1.7]$$

Como el intercambio alveolar de gases (v. 120) y Δχ no se pueden medir en el ser vivo, con frecuencia se considera el valor K · F/Δχ para el $O_2$ como la capacidad de *difusión* del pulmón *$D_L$,* de forma que:

$$\dot{V}O_{2diff} = D_L \cdot \Delta PO_2\ [m^3 \cdot s^{-1}] \qquad [1.8]$$

Se denomina difusión no iónica a aquell en la que la forma no cargada de una bas (amoniaco = $NH_3$) o ácido (ácido fórmico) *di* bil atraviesa con más facilidad la membran que la cargada (F). La membrana es much más permeable para $NH_3$ que para $NH_4$ (v. 176 y ss.). Como la carga de una sustai cia depende del valor de pH de la solució (valor pK, v. 378), este parámetro influye e la difusión de los ácidos y bases débiles.

Hasta el momento no se ha analizado difusión de sustancias con carga electric (iones). En ella interviene la diferencia ṽ potencial, por ejemplo en la membrana c« lular, una fuerza que puede facilitar la difi sión *(electrodifusión)* y que condiciona qu los iones con carga positiva (cationes) se c rijan hacia el lado de la membrana con ca ga negativa, mientras que los de carga neg< uva (aniones) lo hagan hacia el lado con ca ga positiva. Una condición previa pai dicho tipo de transporte es que existan c< nales iónicos en la membrana (v. 32 y ss permeables para el ion que se desee tran portar. Además, los iones que difunden a f¡ vor de un gradiente de concentración tran¡ portan también su carga y producen un p< *tendal de difusión* (v. 32 y ss.).

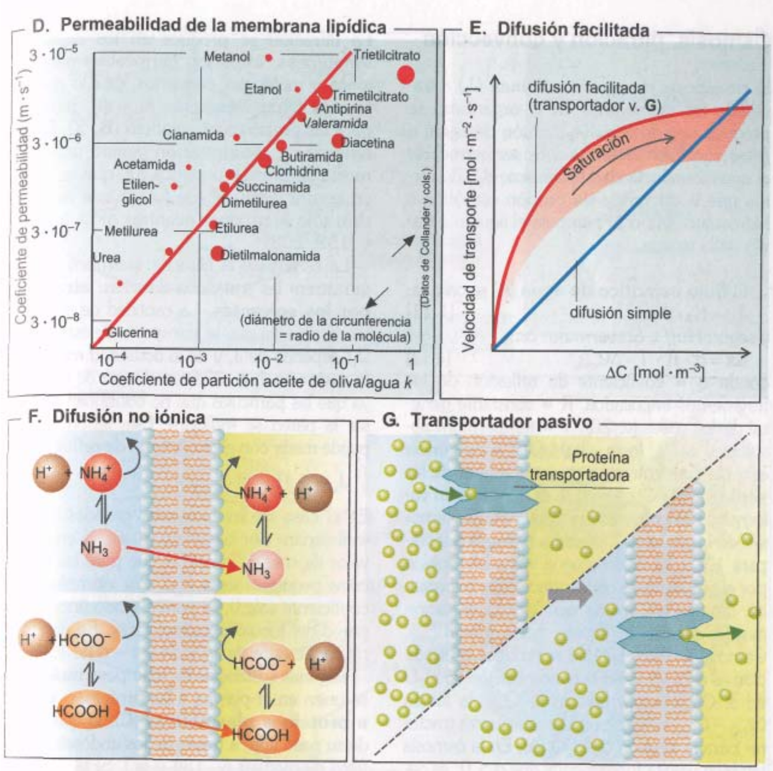
La carga eléctrica de los iones puede modificar el coeficiente de permeabilidad del ion X (= $P_x$) cora dicionando la **conductividad** eléctrica de la membrana para el mismo, $g_x$ (v. 32):

$$g_x = \frac{P_x \cdot z_x^2 \cdot F^2}{R \cdot T}\ \bar{c}_x\ [S \cdot m^{-2}], \qquad [1.9]$$

donde RyT tienen su significado habitual y $Z_x$ representa la carga del ion, F la constante de Faraday (9,65 · 10" A · s · mol'$^1$) y $C_x$la actividad iónica media en la membrana (índice d = a ul lado; índice j = al otro lado de la membrana):

$$\bar{c} = \frac{c_d \cdot c_j}{\ln c_d - \ln c_j}. \qquad [1.10]$$

A diferencia de P, g también *depende de la com centración.* Cuando la concentración extracelule de K* aumenta de 4 a 8 mmol/kg $H_2O$ (no se mod· fica a nivel intracelular 160 mmol/kg $H_2O$), se pro· duce un aumento del 20% de c y de g.


D. Permeabilidad de la membrana lipídica
Coeficiente de permeabilidad (m · s⁻¹)
3 · 10⁻⁵
3 · 10⁻⁶
3 · 10⁻⁷
3 · 10⁻⁸
Metanol
Trietilcitrato
Etanol
Trimetilcitrato
Antipirina
Valeramida
Cianamida
Diacetina
Acetamida
Butiramida
Clorhidrina
Etilen-glicol
Succinamida
Dimetilurea
Metilurea
Etilurea
Urea
Dietilmalonamida
(Datos de Collander y cols.)
(diámetro de la circunferencia = radio de la molécula)
Glicerina
10⁻⁴
10⁻³
10⁻²
10⁻¹
1
Coeficiente de partición aceite de oliva/agua k
E. Difusión facilitada
Velocidad de transporte [mol · m⁻² · s⁻¹]
difusión facilitada (transportador v. G)
Saturación
difusión simple
ΔC [mol · m⁻³]
F. Difusión no iónica
H⁺
NH₄⁺
NH₃
HCOO⁻
HCOOH
G. Transportador pasivo
Proteína transportadora

Como la mayoría de las sustancias con importancia biológica son polares y lipófobas *(k* pequeña), su difusión simple a través de la membrana sería demasiado lenta, por lo que, además de los canales locales, existen otras proteínas de membrana, denominadas transportadoras, que ligan la molécula que deben transportar (p. ej., la glucosa) en un lado de la membrana y la vuelven a soltar al otro lado (tras un cambio conformacional) (G). En este tipo de transporte con transportador (p. ej., GLU-uniportador para glucosa, v. 158) resulta fundamental un gradiente de concentración, igual que para la difusión simple *(transporte pasivo),* por lo que esta «difusión facilitada» se puede saturar (E) y es *específica* para sustancias parecidas a nivel estructural, que pueden inhibirse *competitivamente* entre ellas. Los transportadores comparten estas propiedades con el transporte activo (v. 26).

## Osmosis, filtración y convección

El *transporte de agua* o *volumen* (JJ a través *áe* las membranas en el organismo se produce por osmosis (= difusión de agua) o *filtración.* La membrana debe ser permeable al agua (conductividad hidráulica, $K_f$), de forma que la diferencia de presión osmótica o hidrostática (Δπ o ΔP) empuja el líquido a través de la misma.

**El flujo osmótico** de **agua** (A) se calcula:

$\ddot{\upsilon}_v = K,\cdot\Delta\pi$ [1.11]

y según Ho// y *Stavermann* Δπ:

$\Delta\pi = \sigma\cdot K\cdot T\cdot\Delta\ddot{\upsilon}_{oínι}$ [1.12]

dónde σ = coeficiente de reflexión de los fragmentos implicados, R = constante general de los gases (v. 20), T = temperatura absoluta y $AC_{osm}$ (osm · $UgH_2O'^1$) = diferencia entre Ia concentración mayor y menor de las partículas (A: $Q_{8n,}$ - $C_{¡;sm}$). $AC_{osm}$ tiene un valor negativo como fuerza tractora en la osmosis, de forma que $J_u$ puede ser negativa (compare 1.11). El flujo de agua viene controlado por el gradiente de concentración de la sustancia disuelta, de forma que la concentración mayor «chupa» el líquido hacia ella ($Q_{sm}$). Como el medio en el que se produce la disolución es el $H_2O$, al ser la concentración de $H_2O$ en a, $Q_{sm}$, mayor que en b, $Q_{sm}$, la fuerza $Qi_2O$ ~ $Cn_2O$ se comporta como «fuerza tractora» para la difusión de $H_2O$ (A). En la osmosis también resulta fundamental que σ > O, es decir, que la permeabilidad para las partículas sea menor que para el agua/

La membrana celular dispone además de canales de agua para que ésta pueda permear (acuaporinas). Una célula principal túbulo renal contiene $10^7$ canales de este tipo, correspondientes a acuaporinas de tipo 2 en la porción luminal de la membrana (generalmente) y de tipos 3 y 4 en la membrana basolateral (¿permanentes?). La permeabilidad de este epitelio (A derecha) se controla mediante la formación y destrucción de acuaporina 2, que se almacena en la membrana de las vesículas intracelulares. En presencia de ADH (receptores $V_2$, cAMP; v. 274) aparece en minutos en la porción luminal de la membrana, aumentando la permeabilidad ($1{,}5 \cdot 10{\sim}^{17} 1 \cdot s''^1$ por canal).

Para la filtración (B):

$\ddot{\upsilon}_v = K,\cdot\Delta P$ [1.13]

La filtración se produce en los *capilare sanguíneos;* éstos son permeables para lo iones y moléculas pequeños, por lo que s pueden filtrar libremente (σ = O), pero η para las proteínas plasmáticas (B, X). La d ferencia de concentración genera una dife rencia de presión oncótica Δπ, que se dirig en contra de la ΔP, de forma que la filtra ción sólo se produce mientras ΔP > Δπ (B v. 152, 208).

La osmosis y la filtración permiten que S «arrastren» las sustancias disueltas: atracció por los solventes. La cantidad de una SIK tancia disuelta que se transporta de este modi ($J_x$) depende de $J_u$ y de la *actividad media d Ia sustancia* $O_x$ (v. 376) en el lugar de entrad; ya que las partículas que no consiguen atravs sar la pared se «reflejan». Este fenómeno *i* puede medir con el *coeficiente de reflexión* <

$J_x = J_{11}(I\text{-}O)QJm_0I\text{-}S\text{-}^1]$ [1.1'

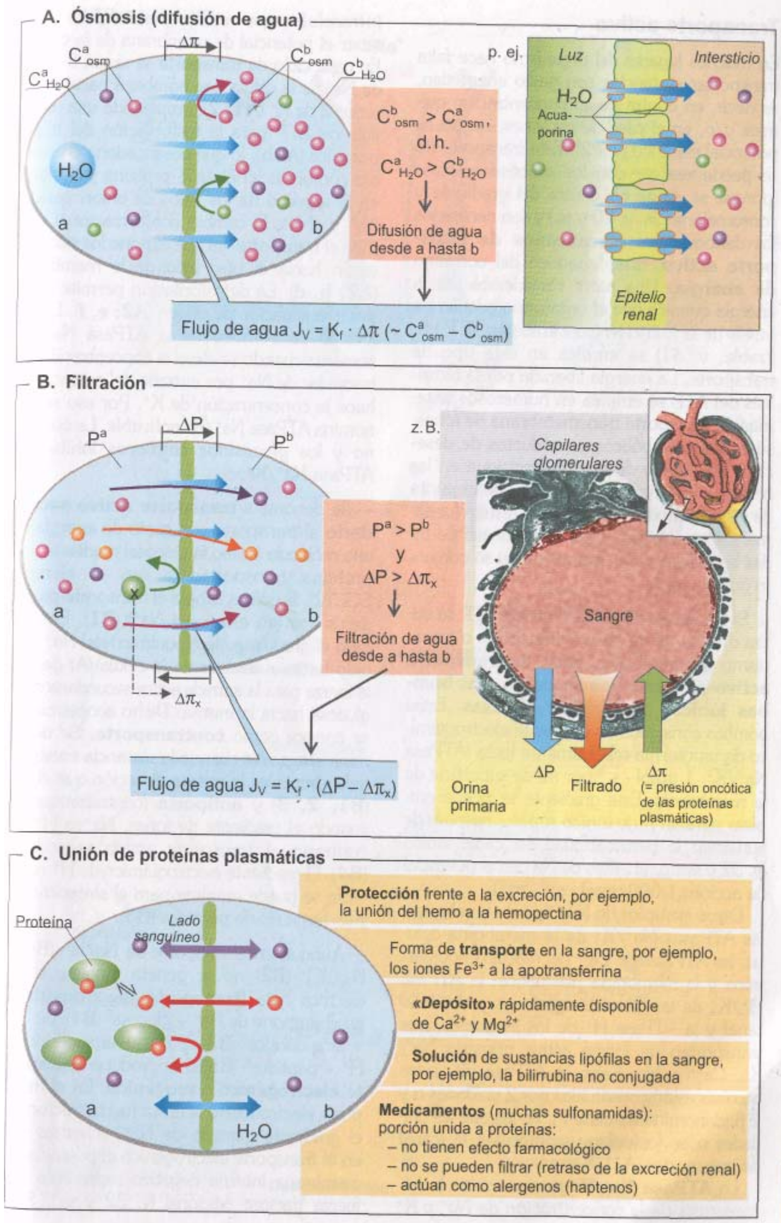
En el caso de las moléculas grandes que ^ «reflejarían» por completo (p. ej., X en B), < valor de σ es 1, mientras que para las molí culas pequeñas es σ < 1. Por ejemplo,.esl coeficiente vale 0,68 para el ácido úrico en | pared del túbulo proximal renal. Se denom na *coeficiente de cribado* a 1 - σ (v. 154).

Algunas sustancias de bajo peso molecule se unen en el plasma a las proteínas: unió a proteínas plasmáticas (C), lo que imp de su paso libre a través de los endotelios o ( filtro glomerular (v. 154 y ss.). Si la fracció de filtración glomerular fuera del 20%, s produciría una filtración del 20% de una sus tancia que lo hiciera con libertad, pero si *e*<, tuviera ligada 9/10 a las proteínas del pía; ma, sólo se filtraría un 2%.

Cuando las sustancias se deben transpor tar grandes distancias, como en la sangre la vía urinaria, éstas son «arrastradas» como u tronco en la corriente de un río: transporte pe convección. La cantidad de sustancia trara portada por unidad de tiempo ($J_{conv}$) depend del volumen de flujo/tiempo ($J_u$ en $m^3 \cdot s''^1$) y d la concentración de la misma (C en mol · $m{\sim}^3$

$J_{conv} = J_v \cdot C\ [mol \cdot s\text{-}^1]$ [1.lí

Los gases también se transportan por cor vección en la vía respiratoria; también se he bla de convección para el transporte de calo en la sangre y la eliminación del mismo ei forma de aire caliente (v. 222).



A. Ósmosis (difusión de agua)
Δπ
$C^a_{osm}$
$C^a_{H_2O}$
$C^b_{osm}$
$C^b_{H_2O}$
$H_2O$
a
b
$C^b_{osm} > C^a_{osm}$,
d. h.
$C^a_{H_2O} > C^b_{H_2O}$
Difusión de agua desde a hasta b
Flujo de agua $J_V = K_f \cdot \Delta\pi\ (\sim C^a_{osm} - C^b_{osm})$
p. ej.
Luz
Intersticio
$H_2O$
Acuaporina
Epitelio renal
B. Filtración
ΔP
$P^a$
$P^b$
x
a
b
$\Delta\pi_x$
$P^a > P^b$
y
$\Delta P > \Delta\pi_x$
Filtración de agua desde a hasta b
Flujo de agua $J_V = K_f \cdot (\Delta P - \Delta\pi_x)$
z. B.
Capilares glomerulares
Sangre
Orina primaria
ΔP
Filtrado
Δπ
(= presión oncótica de las proteínas plasmáticas)
C. Unión de proteínas plasmáticas
Proteína
Lado sanguíneo
a
b
$H_2O$

**Protección** frente a la excreción, por ejemplo, la unión del hemo a la hemopectina

Forma de **transporte** en la sangre, por ejemplo, los iones $Fe^{3+}$ a la apotransferrina

**«Depósito»** rápidamente disponible de $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$

**Solución** de sustancias lipófilas en la sangre, por ejemplo, la bilirrubina no conjugada

**Medicamentos** (muchas sulfonamidas): porción unida a proteínas:
- no tienen efecto farmacológico
- no se pueden filtrar (retraso de la excreción renal)
- actúan como alergenos (haptenos)

Tabla 1.12 Ósmosis, filtración y convección

## Transporte activo

En muchos lugares del organismo hace falta transportar sustancias con gasto energético, es decir, en contra de su concentración química y/o, en el caso de los iones, contra su potencial eléctrico (v. **22).** Este transporte no se puede realizar con los procesos pasivos (porque se dirige en contra del gradiente **y** consume energía, v. 20 **y** ss.) **y** son necesarios los denominados mecanismos de transporte activo, que dependen del consumo de **energía.** Una parte considerable de la energía química que el organismo adquiere **a** través de la nutrición (convertida en ATP utilizable, v. 41) se emplea en este tipo de transporte. **La** energía liberada por la hidrólisis del ATP se emplea en numerosos sistemas de transporte transmembrana de iones, sustratos metabólicos **y** productos de desecho. Este gasto de energía consigue en las células **y** las organelas orden desde el punto de vista termodinámico, lo que resulta fundamental para la vida **y** función normal de todas las células **y** del organismo en su conjunto **(v. 38 y ss.).**

Si la energía de la hidrólisis del ATP se utiliza *directamente* para el transporte o mecanismo de «bomba» se habla de transporte activo primario y se denomina a las **bombas** iónicas de este tipo **ATPasas.** Estas bombas consiguen un gradiente electroquímico de una forma relativamente lenta (ATPasa NaYK$^+$: 1 µηιοί · s'$^1$ por m$^2$ de superficie de la membrana). Este gradiente se puede emplear para un *flujo iónico rápido,* después de aumentar la permeabilidad del canal iónico (v. 32 y ss.; p. ej., flujo de Na$^+$ en el potencial de acción: 1.000 µιηοΐ · s"$^1$ · m~$^2$).

Otros ejemplos de este tipo de bomba son las ATPasas NaVK$^+$ de la membrana celular, las ATPasas de Ca$^{2+}$ del retículo endoplás-mico y la membrana plasmática, la ATPasa H$^+$/K$^+$ de las glándulas gástricas y el túbulo renal y la ATPasa H$^+$ de los lisosomas, que transportan de forma activa primaria Na$^+$, K$^+$, Ca$^{2+}$ o H$^+$. Salvo la ATPasa H$^+$, estas bombas están constituidas por 2 unidades α y 2 β (denominadas clase P), en las que las unidades a se fosforilan y conforman el «canal de transporte» (Al).

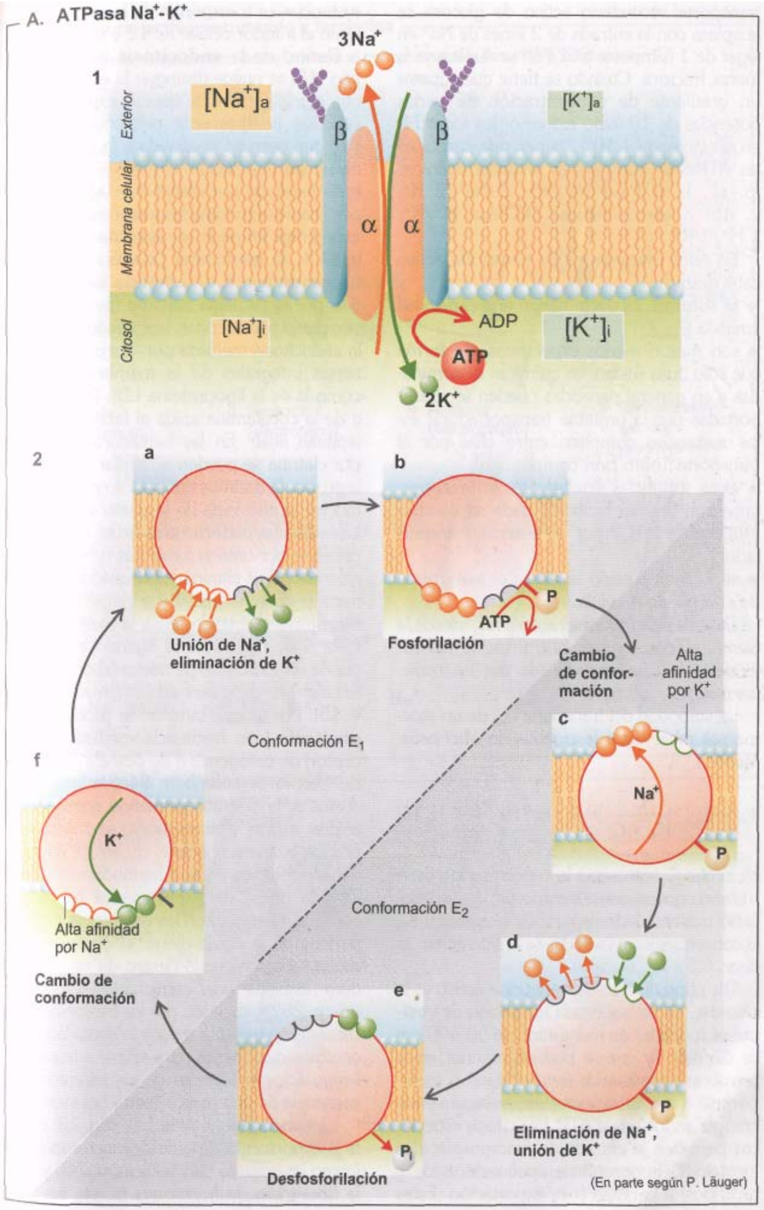
La **ATPasa** Na$^+$TK$^+$ se encarga de la homeostasis **de /a** concentración de Na$^+$ ***y*** K$^+$ *intracelular,* que resulta esencial para man· tener el potencial de membrana de la célula· En cada ciclo de transporte se sacan 3 ione· de Na$^+$ de la célula y se bombean hacia su interior 2 de K$^+$ (Al, 2), empleando una mole· cula de ATP para la fosforilación del trans· portador (A2b), lo que desencadena un can· bio conformacional de la proteína y cambio· en la afinidad de los sitios de unión para *M* Na$^+$ y el K$^+$. El cambio conformacional pee mite el transporte, ya que expone los sitios de unión hacia el otro lado de la membran· (A2, b, d). La defosforilación permite reo· perar la situación de origen (A2; e, f). La velocidad de bombeo de la ATPasa Na$^+$/Kj aumenta cuando se eleva la concentración ir· tracelular de Na$^+$ por entrada del mismo o lo hace la concentración de K$^+$. Por eso se denomina ATPasa NaVK$^+$ *activable.* La ouaba· na y los glucósidos cardíacos inhiben 1 ATPasa Na$^+$/K$^+$.

Se denomina transporte activo **secundario** al transporte con gasto de energía de una molécula (como la glucosa) mediante ur· proteína transportadora (en el ejemp· SGLT2), al que se acopla el transporte pasivi de un ion (en este caso Na$^+$) (Bl). En es· caso el gradiente electroquímico del Na$^+$ dirigido hacia el interior de la célula (A) gene* la fuerza para la entrada activa secundaria de 1 glucosa hacia la misma. Dicho acoplamientl se conoce como contransporte. Se denJ mina simporte cuando la sustancia transpol tada circula en la misma dirección que el icl **(Bl, 2,** 3) y antiporte (contratransportJ cuando el gradiente de iones, Na$^+$ o H$^+$, es contrario al transporte activo secundara (B4). El gradiente electroquímico de H$^+$ resultante se puede emplear para el simporfe ai tiuo terciario de péptidos (B5).

Aunque en el antiporte de Na/H$^+$ (B4) j NaVCl- (B2) no se genera ninguna cargj eléctrica neta (transporte electroneutroj en el simporte de Na$^+$ + glucosa$^0$ (Bl), de Nd + aminoácidos$^0$ (B3), 2 Na$^+$ + aminoácidos H$^+$ + péptidos$^0$ (B5) sí se produce: transpol te electrogénico o **reogénico. En** el tranj porte electroneutro la única fuerza tractora **a** el gradiente químico de Na$^+$, mientras **quj** en el transporte electrogénico el potencial d¡ membrana interna negativo representa uri fuerza tractora adicional (v. **32 y** ss.). **Si **

:

A. ATPasa Na$^+$-K$^+$



(En parte según P. Läuger)

transporte secundario activo de glucosa se acoplara con la entrada de 2 iones de $Na^+$ en lugar de 1 (simporte SGLTl), se duplicaría la fuerza tractora. Cuando se tiene que superar un gradiente de concentración de varias potencias de 10 (caso extremo, los iones $H^+$ en el estómago $LIO^6$), tienen que participar las ATPasas, que pueden ser electrogénicas (p. ej., la ATPasa $NaVK^+$; 3 $Na^+$/2 $K^+$; v. 46) o electroneutras (ATPasa $HYK^+$: 1 $H^+$/! $K^+$).

En estos mecanismos de transporte activo cabe destacar:

» se saturan, es decir, tienen una capacidad limitada ($J_{11}$J,

» son más o menos *específicos,* de forma que sólo unas sustancias químicas determinadas y en general parecidas pueden ser transportadas por la proteína transportadora; estas sustancias compiten entre ellas por el transporte *(inhibición competitiva),* » estas sustancias similares suelen transportarse con distinta facilidad, dada su distinta *afinidad* (~$1/K_M$) por el sistema transportador,

» se inhiben cuando se altera el suministro de *energía* de la célula.

Todas las afirmaciones anteriores, menos la última, afectan también al *transporte pasivo,* es decir, la difusión facilitada por un transportador (v. 22).

La velocidad del transporte $J_{53}$, de un sistema saturable sigue la cinética de *Michaelis-Menten:*

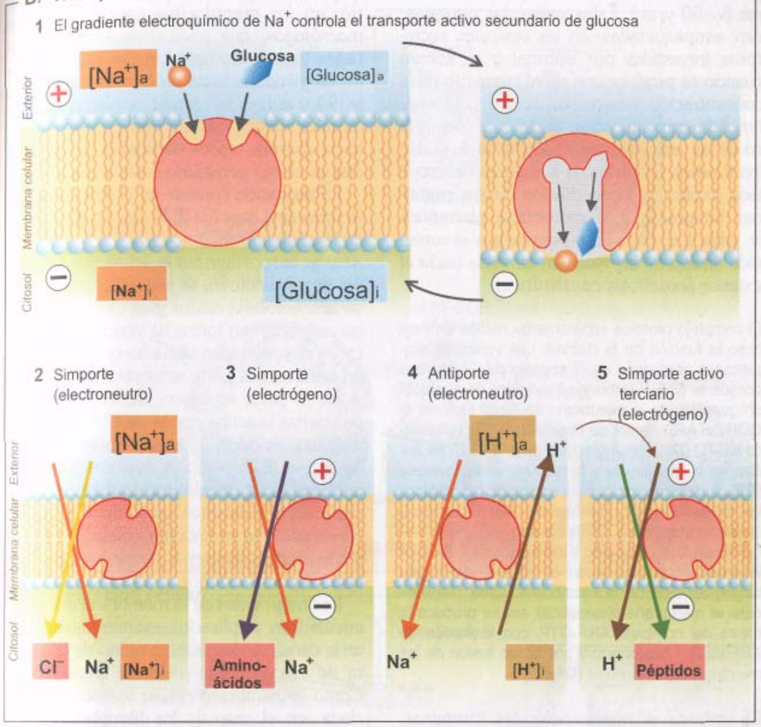
$$J_{\text{sät}} = J_{\text{máx}} \cdot \frac{C}{K_M + C} \; [\text{mol} \cdot m^{-2}10 \cdot s^{-1}], \; [1.16]$$

en la que C representa la concentración de la sustancia que se desea transportar, $J_{\text{máx}}$ la velocidad máxima de transporte de la misma y $K_M$ la concentración a la mitad de la saturación, es decir, *0,5* · $J_{\text{max}}$ (v. 383).

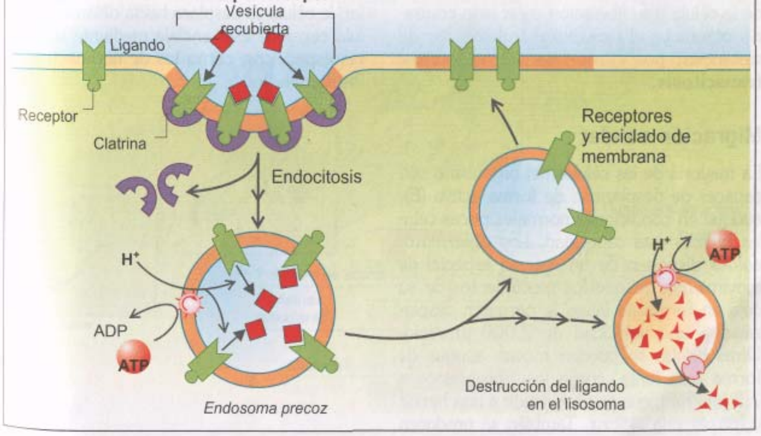
Otro tipo distinto de transporte activo es la **citosis,** que se basa en la formación de **vesículas** rodeadas de membrana de 50-400 **nm** de diámetro **y** que **se** pueden originar en **Ia** membrana plasmática (endocitosis) o incorporarse a la misma (exociíosis) consumiendo energía en forma de ATP. Las citosis específicas permiten la entrada de macromoíécu/as 'proteínas, lipoproteínas, polinucleótidos **y** - acáridos) a **la** célula o su exportación. Estas sustancias se transportan de la misma man· ra en el interior celular (v. 12 y ss.).

Dentro de la endocitosis (v. tabla *1.Λ* pág. 13) se puede distinguir la entrada con· nua e inespecífica de líquido extracelular *Λ* vesículas relativamente pequeñas (pinociB sis), que permite la entrada a la célula de B moléculas disueltas en el mismo, y la endo· tosis *mediada por receptor (*= adsortiva), específica de determinadas macromoléculas (C). Esta última empieza en pequeñas hendidu™ (pits) de la membrana plasmática, que con frecuencia tienen su superficie interna rev· tida por la proteína *da trina* (hendiduras vevestidas o coated pits). Los receptores para la endocitosis mediada por receptor son proteínas integrales de la membrana celu· como la de la lipoproteína LDL (hepatocitc· o de la cobalamina unida al factor intrínse· (epitelio ileal). En las hendiduras revestic· por clatrina se pueden acumular miles de receptores de distintos tipos (C), lo que aumet· mucho la eficiencia de la unión de !¡gande Las vesículas endocitósicas están envueltae principio por clatrina *(vesículas revestidas Λ clatrina).* Tras eliminarla, la vesícula se der.omina endosoma inicial y a partir de ella · receptores recirculan hacia la membrana (C tabla 1.6, pág. 13). El ligando endocita· puede ser exocitado de nuevo (al otro lado· la célula) o «digerirse» en los *¡isosomas (C].* v. 13). Por último, también se produce la **fagocitosis** (con frecuencia mediada por· ceptor) de patógenos o de desechos célula· del propio organismo (v. 94 y ss.). Los productos de la digestión pequeños, como ami™ ácidos, azúcar y nucleótidos, se transport· por los lisosomas hacia el citosol, donde quedan disponibles para el metabolismo celu· Tras la unión de determinadas hormón· como la insulina, con los receptores de la · perficie de la célula diana, el complejo hormona-receptor queda dentro de una «her· dura revestida» y es endocitado («internal!· do»; v. 282) y digerido por los lisosomas. Esfc mecanismo permite reducir la densidad de · ceptores disponibles para unirse a hormo· («regulación a Ia baja» de los receptores· presencia de una mayor oferta hormonal).· La exocitosis (v. tabla 1.6, pág. 13) perrl te la *exportación dirigida de* macromolécul (como las enzimas pancreáticas, v. 246 y ss.l la liberación de hormonas (p. ej., en la I

## B. Transporte activo secundario y terciarios


1 El gradiente electroquímico de $Na^+$ controla el transporte activo secundario de glucosa
$[Na^+]_a$
$Na^+$
Glucosa
$[Glucosa]_a$
Exterior
Membrana celular
Citosol
$[Na^+]_i$
$[Glucosa]_i$
2 Simporte (electroneutro)
3 Simporte (electrógeno)
4 Antiporte (electroneutro)
5 Simporte activo terciario (electrógeno)
$[Na^+]_a$
$[H^+]_a$
$H^+$
$Cl^-$
$Na^+$
$[Na^+]_i$
Amino-ácidos
$Na^+$
$Na^+$
$[H^+]_i$
$H^+$
Péptidos

## C. Endocitosis mediada por receptor


Vesícula recubierta
Ligando
Receptor
Clatrina
Endocitosis
$H^+$
ADP
ATP
Endosoma precoz
Receptores y reciclado de membrana
$H^+$
ATP
Destrucción del ligando en el lisosoma

pófisis posterior, v. 280) o neurotransmisores (v. 50 y ss.). Estas sustancias permanecen «empaquetadas» en las *vesículas secretoras* (revestidas por clatrina) y se liberan cuando se produce una señal (aumento de la concentración intracelular de $Ca^{2+}$). El «material de empaquetado», es decir, la membrana de las vesículas, son endocitadas de nuevo (recicladas). La fusión de la membrana exocitada explica la incorporación de sus proteínas integradas a la membrana plasmática (v. tabla 1.6, pág. 13) y permite que el contenido líquido de las vesículas se vacíe hacia el exterior *(exocitosis constitutiva).*

El complejo proteico «coatomero» realiza en este caso la función de la clatrina. Las vesículas empiezan a producirse en el aparato de Golgi trans porque la GNRP (proteína liberadora de nucleótido guanina) de la membrana de Golgi fosforila el GDP del ARF (factor de ribosilación ADP) citosolico a GTD (D1). Las moléculas de ARF-GTP se anclan en la membrana y forman los «coatomeros» (D2), a partir de los que se producen las vesículas revestidas por coatomeros (D3). Estas vesículas contienen en la membrana v-SNARE (receptor proteico asociado a las vesículas de sinaptosomas), que reconocen el tfdiana, del inglés target)-SNARE de la membrana diana (en este caso la membrana plasmática); así se produce la rotura del complejo ARF-GTP, con liberación de ARF-GDP y coatomero y por último fusión de las membranas y exocitosis (D4,5).

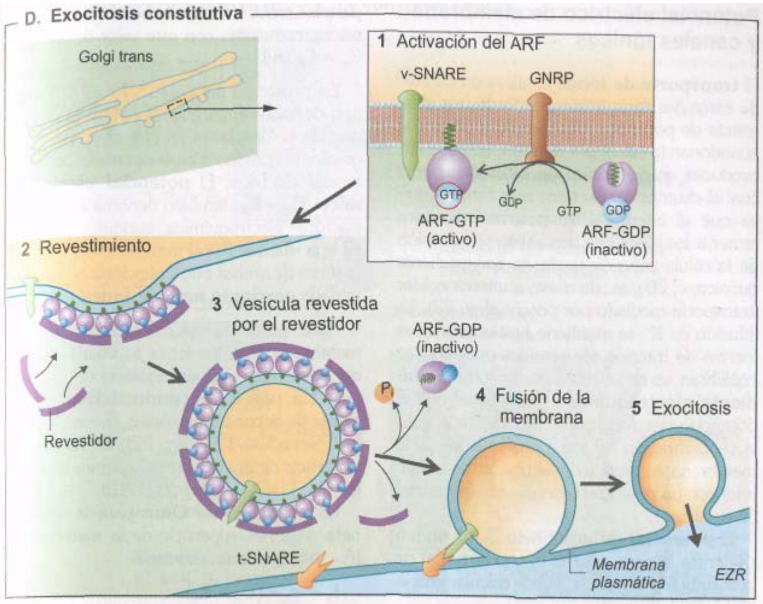
La entrada de macromoléculas (proteínas, hormonas) mediante endocitosis en un lado de la célula y su liberación en el lado contrario constituye el *transporte transceíular* de sustancias, por ejemplo en los endotelios: transcitosis.

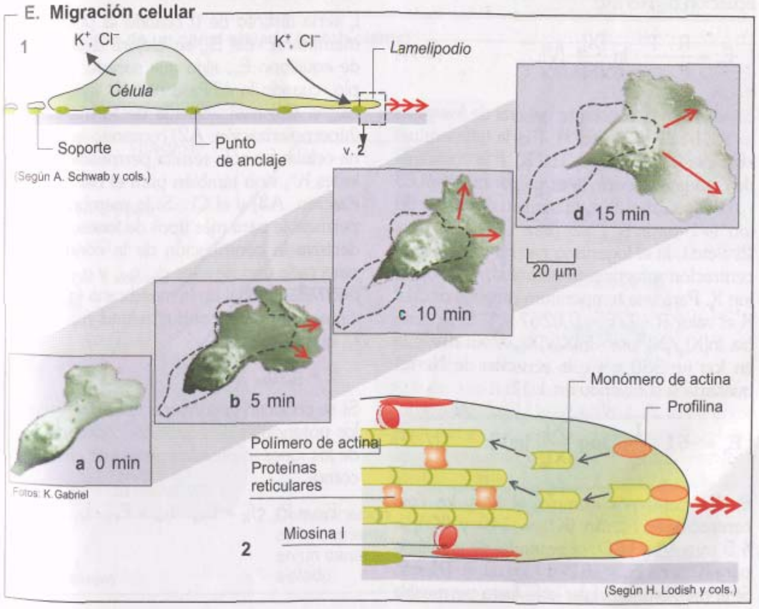
## Migración celular

La mayoría de las células del organismo son capaces de desplazarse de forma activa (E), aunque en condiciones normales pocas células utilizan esta capacidad. Los *espermatozoides* disponen de un sistema especial de movimiento, ya que los movimientos de su cola en forma de látigo le permiten desplazarse a una velocidad de 2.000 um/min. Otras células se pueden mover, aunque de forma más lenta, como los *fibroblastos* a 1.2 μπι/min, que pueden acudir a una herida y formar una cicatriz. También se producen desplazamientos en *el desarrollo embrionm rio,* en *los granulocitos neutrófilos* y /os *macrófagos,* que pueden atravesar las paredes vasculares bajo control quimiotác· co dirigiéndose hacia las bacterias invasore (v. 94 y ss.). y, por último, en las células tumorales «degeneradas», que pueden migre hacia diversos tejidos corporales donde eje· cen un efecto pernicioso *(metástasis).*

La migración consiste en el desplazarme· to sobre una base fija (El) y se produce cua· do la célula móvil:
« a) se despolimerizan la actina y la tubulii· del citoesqueleto; b) se endocitan fragmen» de la membrana celular y se transportan hacia «adelante» en forma de vesículas endocí· cas, y c) se eliminan hacia fuera iones y líqul do celular en la parte «trasera» de la célula,·
* en su parte «anterior» (lamelipodio) a) se polimeriza la actina con la participación de la profilina, es decir, se juntan los monomer· de actina (E2) y con la colaboración de Ia miosina I (de la membrana plasmática) se desplaza hacia «adelante» (gasto de ATP); b) las vesículas de la membrana celular vuelven· formarse, y c) vuelven a entrar los iones y líquido desde el exterior.

Los fragmentos de la membrana que no B encuentran implicados momentáneamen· en la citosis se desplazan a modo de una hilera de orugas desde «delante» hacia «atrae Como la membrana celular se encuentra anclada en el caso de los fibroblastos sob· todo a la fibronectina de la matriz extraceh· lar, la célula se desplaza hacia delante. La célula consigue este anclaje mediante recept· res específicos, como los de fibronectina de los fibroblastos.


D. Exocitosis constitutiva


E. Migración celular

(Según A. Schwab y cols.)

Fotos: K. Gabriel

(Según H. Lodish y cols.)

## Potencial eléctrico de membrana y canales iónicos

El transporte ***de*** iones conlleva un cambio de carga, es decir, el desarrollo de una *diferencia de potencial eléctrico.* Los iones que abandonan la célula por difusión, como el $K^+$, producen un potencial de difusión, por el cual el exterior celular tiene más carga positiva que el interior. Este potencial tiende a atraer a los iones que han salido por difusión de la célula (difusión facilitada por gradiente químico; v. 20 y ss.) de nuevo al interior celular (transporte mediado por potencial; v. 22). La difusión de $K^+$ se mantiene hasta que ambas fuerzas de tracción (de sentidos opuestos) se equilibran, es decir, hasta que su suma o gradiente electroquímico sea O (igual que el potencial electroquímico). En ese momento ¡a concentración del ion a ambos lados de la membrana es igual (concentración de equilibrio) con un potencial determinado (potencial de equilibrio).

El potencial de equilibrio $E_x$ de un ion «X» entre la cara interna (i) y externa (a) de la membrana celular se puede calcular con la ecuación de Nernst:

$$E_x = \frac{R \cdot T}{F \cdot z_x} \cdot \ln \frac{[X]_a}{[X]_i} \text{ [V];} \qquad [1.17]$$

donde R es la constante general de los gases (= 8.314 J · K-$^1$ · mol·$^1$), T es la temperatura absoluta (en el cuerpo 310 K), F la constante de Faraday, es decir, la carga por mol (= 9,65 • $10^4$ A - S - mol"$^1$), $z_x$ el número de cargas del ion (+1 para $K^+$, +2 para $Ca^{2+}$, -1 para Cb, etc.), In el logaritmo natural y [X] la concentración «efectiva» (= actividad, v. 376) del ion X. Para una temperatura corporal de 310 K el valor R · T/F = 0,0267 V"$^1$. Si se cambia $\ln[X]_a/[X]$, por $-\ln[X]/[X]_a$, V en mV y In en log (v. 380 y s.), la ecuación de Nernst quedaría sustituyendo en 1.17:

$$\mathbf{E_x = -61 \cdot \frac{1}{z_x} \cdot \log \frac{[X]_i}{[X]_a} \text{ [mV];}} \qquad [1.18]$$

Si «X» fuera, por ejemplo, el $K^+$ y las concentraciones fueran $(K^+)$, = 140 y $(K^+)_a$ = 4,5 mmol/kg $H_2O$, el potencial de equilibrio para $K^+$ sería $E_K$ = -61 · 1 · log 31 = -91 mV. Si la membrana celular sólo fuera permeable para los iones $K^+$, el potencial de **membrana $E_m$** coincidiría con este valor de -91 **m*** $E_m = E_K$(Al).

En presencia del potencial de equilibrio i tipo de iones implicados X determina en qj medida se desplazan en una dirección por I gradiente químico o en la contraria por el potencial eléctrico. El potencial electroquímico ($E_m$ - $E_x$, también denominado «fuer! tractora» electroquímica, aunque no se tral de una «fuerza» física) también es O, igual qtl la suma de ambas corrientes iónicas, la denl minada corriente neta de iones **($I_x$).**

Para medir la «permeabilidad» de url membrana para los iones se utiliza en IuJ del coeficiente de permeabilidad P (v. ecJ ción 1.5, pág. 22) la conductividad (depel diente de la concentración) $g_x$ [S · $nr^2$] (calca lo v. ecuación 1.9. pág. 22). Se refiere al superficie de la membrana y depende del *w* lor G [S] (= !/resistencia [1/Ω]).

La ecuación de Ohm para la corriere neta de iones/superficie de la membranal [A · $nrr^2$] quedaría, por tanto:

$$I_x = S*-(E_n,-E_x). \qquad [I11$$

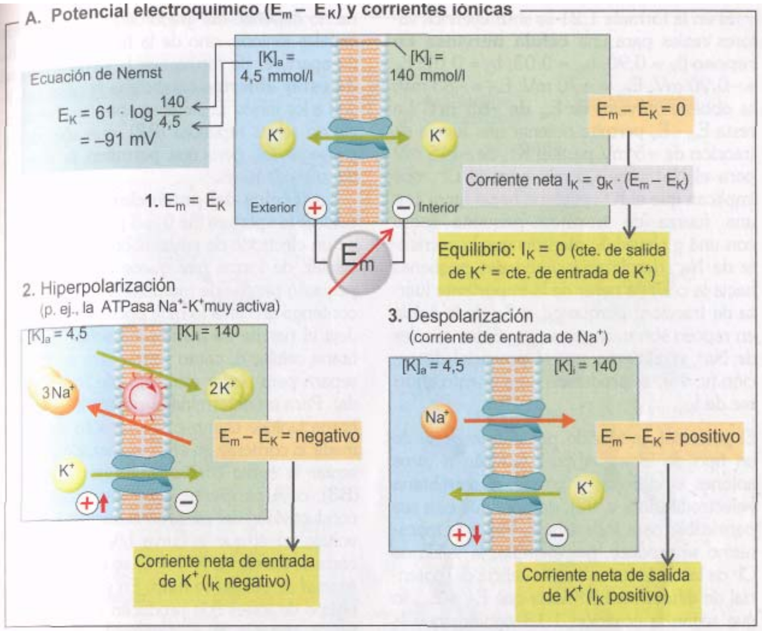
$I_x$ sería distinto de O cuando el potencial 1 membrana real $E_{111}$ se alejara del potenc· de equilibrio $E_x$, algo que sucede, por eje· pío, cuando la ATPasa $Na^+$-$K^+$ (¡electrogé· ca!, v. 26) está activada de forma pasaje· (hiperpolarización. A2) o cuando la membe na celular no sólo resulta permeable para lo: iones $K^+$, sino también para el $Na^+$ (despoil rización, A3) y el Cl". Si la membrana fuel permeable para más tipos de iones, resultan decisiva la contribución de la conductividl para cada uno de ellos $g_K$, $g_{Na}$ y $g_a$ a la col ductividad global de la membrana ($g_m$), es decir, el valor de la conc/uctiuidacf fraccionas $f_x$, que se calcula:

$$fx = Sx/s_m \qquad \mathbf{ni}$$

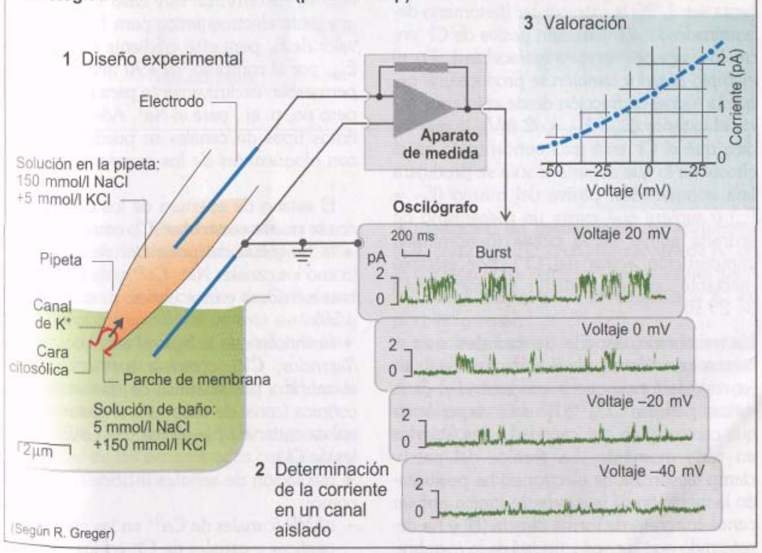
Si se conocen la conductividad fraccionada! los potenciales de equilibrio (comparar 1.1J de los iones implicados, se puede calcular E como:

$$E_m = E_K.f_K + E_{Na}.f_{Na} + E_{c|}.f_{cl} \qquad [1.1$$

A. Potencial electroquímico ($E_m - E_K$) y corrientes iónicas


Ecuación de Nernst
$E_K = 61 \cdot \log \frac{140}{4,5}$
= –91 mV
$[K]_a$ =
4,5 mmol/l
$[K]_i$ =
140 mmol/l
$K^+$
$K^+$
$E_m - E_K = 0$
Corriente neta $I_K = g_K \cdot (E_m - E_K)$
1. $E_m = E_K$
Exterior
Interior
$E_m$
Equilibrio: $I_K$ = 0 (cte. de salida de $K^+$ = cte. de entrada de $K^+$)
2. Hiperpolarización
(p. ej., la ATPasa $Na^+$-$K^+$muy activa)
$[K]_a$ = 4,5
$[K]_i$ = 140
3$Na^+$
2$K^+$
$E_m - E_K$ = negativo
$K^+$
Corriente neta de entrada de $K^+$ ($I_K$ negativo)
3. Despolarización
(corriente de entrada de $Na^+$)
$[K]_a$ = 4,5
$[K]_i$ = 140
$Na^+$
$E_m - E_K$ = positivo
$K^+$
Corriente neta de salida de $K^+$ ($I_K$ positivo)

B. Registro de un canal aislado (patch-clamp)


1 Diseño experimental
Electrodo
Aparato de medida
Solución en la pipeta:
150 mmol/l NaCl
+5 mmol/l KCl
Pipeta
Canal de $K^+$
Cara citosólica
Parche de membrana
Solución de baño:
5 mmol/l NaCl
+150 mmol/l KCl
2µm
3 Valoración
Corriente (pA)
2
1
0
–50
–25
0
–25
Voltaje (mV)
Oscilógrafo
200 ms
Burst
pA
Voltaje 20 mV
2
0
Voltaje 0 mV
2
0
Voltaje –20 mV
2
0
Voltaje –40 mV
2
0
2 Determinación de la corriente en un canal aislado

(Según R. Greger)

Si en la fórmula 1.21 se sustituyen los valores reales para una **célula nerviosa en reposo** ($f_K$ = 0,90; $\mathbf{f_{Na}}$ = 0,03; $\mathbf{f_{c,}}$ = 0,07; $\mathbf{E_K}$ = -0,90 mV; $\mathbf{E_{Na}}$ = **+70** mV; $\mathbf{E_{cl}}$ = **-83** mV) **se** obtiene un valor de $\mathbf{E_n}$**,** de **-85 mV. La** resta $\mathbf{E_m}$ **-** $\mathbf{E_x}$ permite obtener una fuerza de tracción de **+5** mV para el $K^+$, de -145 mV para el $Na^+$ **y** de -2 mV para el Cl~, que implican que el $K^+$ circularía hacia fuera con una fuerza de tracción pequeña (pero con una **g** elevada), mientras que **la** corriente de $Na^+$ desplazaría cantidades pequeñas hacia la célula a pesar de la importante fuerza de tracción, porque $g_{Na}$ o $f_{Na}$ de la célula en reposo son muy pequeños. Si los canales de $Na^+$ se abrieran por el potencial de acción (v. 46), se produciría un aumento enorme de $I_{Na}$.

El potencial, producido por el transporte de un tipo de iones, empuja también a otros aniones o cationes a cruzar la membrana («electrodifusión, v. 22), siempre que ésta sea permeable para los mismos. Por este mecanismo se produce, por ejemplo, la salida de Cl~ de la célula como consecuencia del potencial de difusión del $K^+$ hasta que Eg = $E_m$, lo que según la ecuación 1.18 significa que la concentración intracelular de Cl~ desciende hasta ser 1/25 la extracelular (fenómeno denominado de compartición pasiva de Cl~ entre los espacios intra y extracelular). En el ejemplo anterior también se produce una pequeña fuerza de tracción desde el interior hacia el exterior ($E_n$ - $E_{cl}$ = -2 mV), lo que indica que el Cl" está más concentrado en el citosol de lo que debería si sólo se produjera una compartición pasiva del mismo ($E_{cl}$ = $E_m$) y sugiere que existe un mecanismo de entrada activa en la célula (denominada compartición activa del Cl~), por ejemplo mediante un transportador simporte NaCl (v. 29 B).

La membrana dispone de **canales** más o menos específicos para el transporte de iones (poros), de forma que la conductividad de la misma para $Na^+$, $Ca^{2+}$, $K^+$ o Ch depende de qué canales y en qué cantidad estén abiertos en cada momento. La técnica del patch-clamp (absorción de electrones) ha posibilitado la medición de la *corriente iónica por un canal concreto* de forma directa (B) y ha demostrado que la conductividad de la membrana no depende del grado de apertura de ios canales iónicos, sino de la frecuencia med· de apertura, de forma que la **probabilidad** de **estar** abiertos condiciona la permeabi» dad a los iones. El canal se abre con frecue· cía en salvas repetidas (B2), que sólo durar. milisegundos pero que permiten la entrac· de miles de iones.

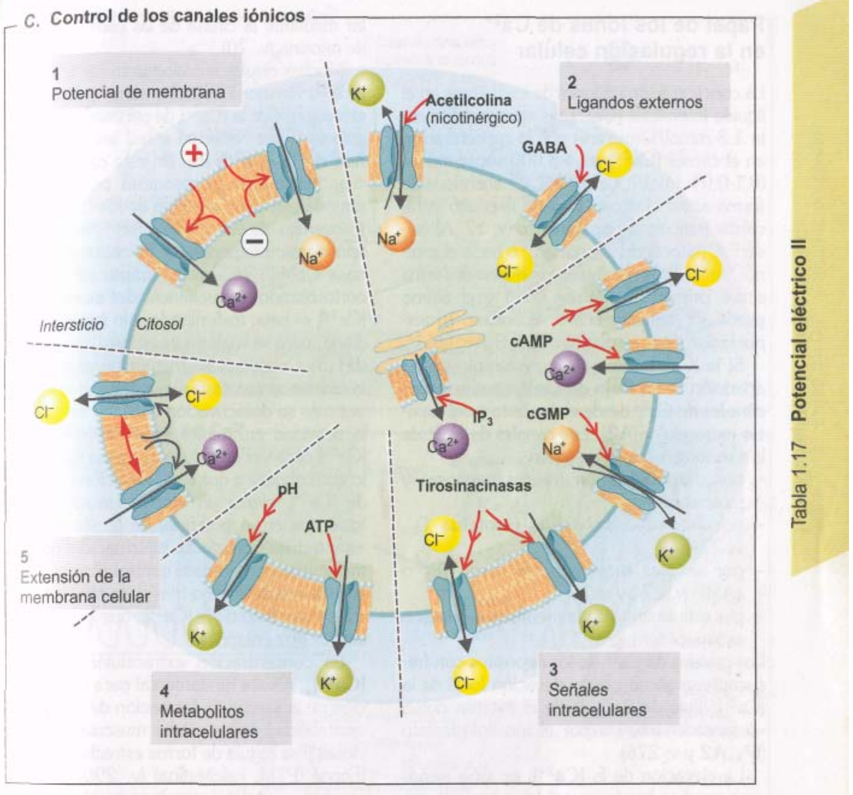
La técnica del patch-clamp consiste · colocar la apertura (de 0,3-3 μπι de diámetr· de un electrodo de cristal sobre la membrai· celular, de forma que quede tapada por un pequeño parche de membrana (patch) y sólo contenga un canal (o muy pocos) (para eso se deja el parche de membrana sobre la mei· brana celular o, como se muestra en Bl, · separa para poder estudiarlo de forma ais· da). Para un determinado potencial de mei· brana (voltaje clamp o borne) sólo se pueB medir la corriente en el canal incluido y repi· sentar la curua *corriente/voltaje (curva W/* (B3), cuya pendiente se corresponde con· conductividad del canal (v. ecuación 1.18).· voltaje en el que la curva W (extrapolad! corta al eje de las X (I = O) se denomina *potencia! de corriente nulo.* En su valor influ· el tipo de iones que producen la corriente· En el ejemplo B el potencial de corriere nulo es -90 mV. En este caso sólo existe un gradiente electroquímico para $Na^+$ y $K^+$ y el valor de $E_K$ para este gradiente es -90 ηι\β $E_{Na}$, por el contrario, es +90 mV. El canal· permeable, exclusivamente para los iones K" pero no, p. ej., para el $Na^+$. Además, los distintos tipos de canales se pueden disting· con b/oqueantes de *los canales* específiod·

El estado de apertura de los canales i<B eos se puede controlar (C), entre otros, por:

» la magnitud del *potencial de* membra· (como los canales $Na^+$- $Ca^{2+}$ y de $K^+$ en las· bras nerviosas y musculares; p. ej., págs. 4í y 50).

» sustancias que se ligan al canal desde fue· *(ligandos, C2),* como la acetilcolina en· membrana postsináptica de una sinapsis n¡-cotínica (canal de cationes), el glutamato (canal de cationes) y la glicina y el GABA (can· les de Cl-),

» mediación de seña/es intrace/ulares (C· como: - cAMP (canales de $Ca^{2+}$ en las células m·
cárdicas y canales de Ch en los epitelios!


C. Control de los canales iónicos

- cGMP (para el efecto muscarínico de la acetilcolina o en la excitación de los bastones),
  ÍP$_3$ (apertura de los canales de $Ca^{2+}$ de los lepósitos intracelulares de esta sustancia),
" 'a denominada proteína G (canales de $Ca^{2+}$ -'e la membrana celular),
~ 'irosinacinasa (canales de Cl' y $K^+$ en la apoptosis) o
~ el propio $Ca^{2+}$ (canales de $K^+$ o grado de actividad de los denominados canales rápidos de $Na^+$, v. 46),

» mediación de metabo/itos ¡ntrace/u/ares (C4) como el ATP (como los canales de $K^+$ en el corazón y las células B de los islotes pancreáticos) o los iones de $H^+$ (canales de $K^+$ en el epitelio renal),

» directo o indirecto (?) mediante el estado de distensión (C5) de la membrana (canales de $Ca^{2+}$ en las fibras musculares lisas o en general los canales de $K^+$ y Ch en la tumefacción celular).

## Papel de los iones de $Ca^{2+}$ en la regulación celular

La concentración de iones de $Ca^{2+}$ libres en el liquido intersticial **$[Ca^{2+}]_a$** es aproximadamente 1,3 mmol/1, mientras que la concentración en el citosol $[Ca^{2+}]$¡ es 4-5.000 veces menor (0,1-0,01 μπιοΐ/ΐ), ya que el $Ca^{2+}$ abandona de forma activa el citosol hacia el depósito intracelular [retículo endoplasmático (v. 17, A), vesículas, mitocondrias, ¿núcleo?] o hacia el exterior. Ambos transportes se producen de forma activa primaria *(ATPasas* $Ca^{2+}$) y el último puede ser también activo secundario (transportador *de intercambio* $Ca^{2+}$*/3* $Na^+$J (Al). Si la $[Ca^{2+}$Ij aumenta, por ejemplo por la aparición de un **flujo de** $Ca^{2+}$ a través de los cana/es *de* $\boldsymbol{Ca^{2+}}$ desde el depósito **y** del espacio extracelular (A2). Los canales de $Ca^{2+}$ de la membrana celular se abren:

- por *despolarización* (células nerviosas y musculares),
- por *Hgandos exógenos* (proteína $G_0$, v. 274),
- por seña/es ¡ntracelu/ares como $IP_3$ o cAMP (v. 274 y ss.) y
- por estiramiento de la membrana celular o estímulos térmicos.

Los canales de $Ca^{2+}$ de los depósitos con frecuencia se abren por la elevación local de la $[Ca^{2+}$Ij (flujo de $Ca^{2+}$ desde el exterior como «desencadenante») o por el inositoltrifosfato ($IP_3$, **A2** y v. 276)

La elevación de la $[Ca^{2+}]$¡ **es una señal** para muchas funciones celulares importantes **(A).** Resulta fundamental, por ejemplo, en la contracción de las células musculares, en la exocitosis de neurotransmisores en las terminaciones presinápticas de la neurona, en la exocitosis de hormonas en las células endo **y** neuroendocrinas, en la excitación de algunas células sensitivas, en el cierre de las uniones en hendidura de determinadas células (v. 19 C) **y** en la apertura de canales para otros iones, en la migración de leucocitos **y** células tumorales (v. 30), en la activación de las plaquetas **y** en la movilidad de los espermatozoides. Este efecto viene mediado en parte por la **calmodulina.** Cuando aumenta la $[Ca^{2+}I_1$, la calmodulina se une a hasta 4 iones de $Ca^{2+}$ (A2). Este *complejo calmodulina-*$Ca^{2}$* activa numerosas enzimas, como la cinasa CaM II, y desencadena la contracción muscular mediante la cinasa de las cadenas ligera· de miosina (v. 70).

Muchas células reaccionan frente a un esfl mulo u hormona con una serie completa de elevaciones de la $[Ca^{2+}]$¡de corta duración, reí guiares **y** que revierten solas: las **oscilaciones de la** $[Ca^{2+}]$¡ (B). En este caso la sen* cuantitativa para la respuesta celular no es tanto la elevación absoluta de $[Ca^{2+}]$, como · *frecuencia* de las oscilaciones. Así, la proteín-cinasa II dependiente de calmodulina (cinasa CaM-II) se activa durante un period· corto cuando la *frecuencia del aumento* de $[Ca^{2+}I_1$ ^es^ baja, fosforilando sólo sus protein;· diana, pero se vuelve a desactivar con rapide (Bl,3). Cuando dicha *frecuencia es* supericB la enzima se autofosforila, lo que retrasa cae· vez más su desactivación (B3), de forma que la actividad enzimática entre las señales de $[Ca^{2+}$Ij cada vez se reduce de forma más lente lo que conduce a que cada elevación posteric· de $[Ca^{2+}$Ij ejerza un efecto sumativo (B2i. Igual que en el potencial de acción (v. 4(9 esta transmisión de la información por un mecanismo todo-o-nada controlado por la frw cuencia resulta mucho más clara para la célu· que la amplitud de la $[Ca^{2+}]$,, que puede ose· lar por otras razones.

La concentración extracelular de $Ca^2$B $[Ca^{2+}J_0$, resulta fundamental para la coagule ción de la sangre, la formación de hueso y la excitabilidad de las células musculares y nerviosas y se regula de forma estrecha por ho· monas (PTH, calcitonina) (v. 290) y reprB senta una señal de retroalimentación en el c· cío regulador (v. 290). Los **sensores de** $Ca^{2+}$ son proteínas de membrana que detee tan valores de $[Ca^{2+}J_3$ elevados en la superf· cié celular y activan (mediante una protein· $G_q$) $IP_3$ + DAG intracelulares (diacilglicerine como segundo mensajero (Cl y v. 274 y ss.). $IP_3$ origina en las células C parafoliculares un aumento de $[Ca^{2+}]$, con exocitosis hacia el $[Ca^{2+}J_3$ V disminución de la calcitonina (C2; Por el contrario, en las células paratiroidea· un valor de la $[Ca^{2+}]_a$ elevado disminuye el reparto del $[Ca^{2+}I_3$ aumentando PTH. proce so mediado por DAG y fosfocinasa C (PKC· así eventualmente por la reducción de la cor· centración de cAMP (por proteína G¡. ν. 27*β (C3). También hay sensores para el $Ca^{2+}$ en los osteoclastos y los epitelios renal e inteaB tinal.

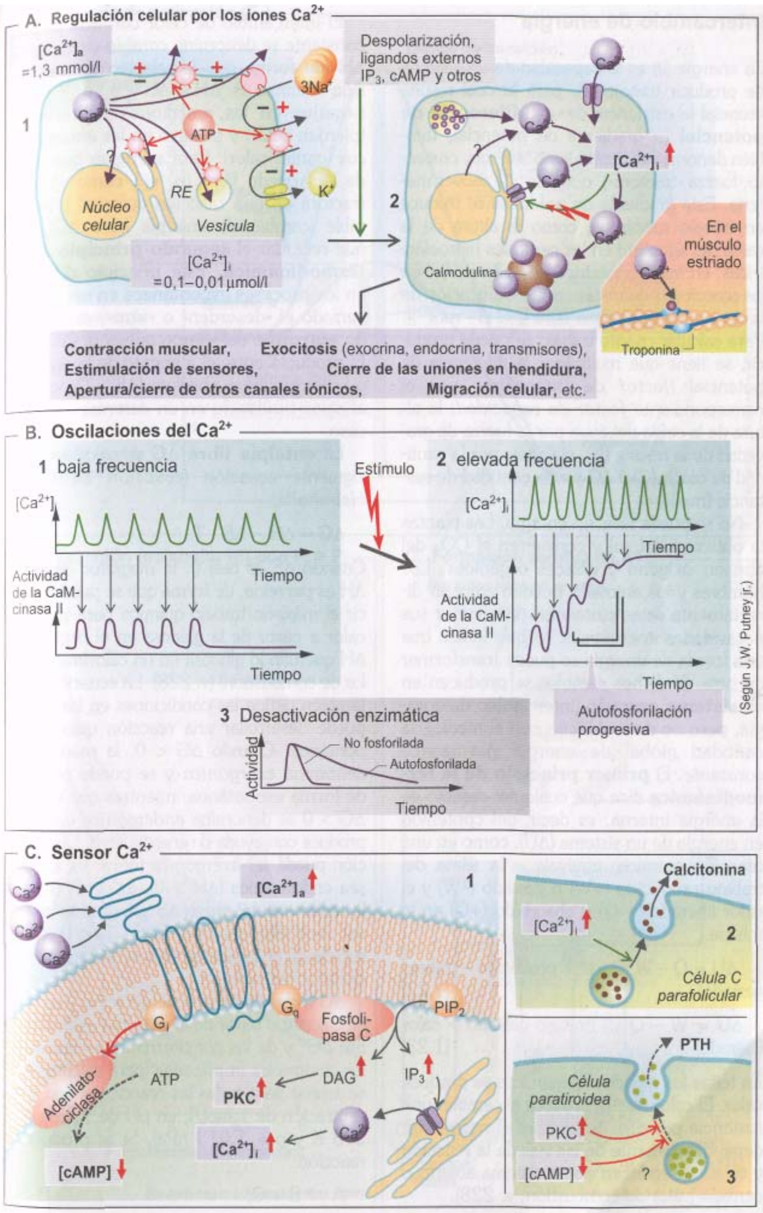

A. Regulación celular por los iones Ca2+
[Ca2+]a ≈1,3 mmol/l
1
3Na+
ATP
K+
RE
Núcleo celular
Vesícula
[Ca2+]i =0,1–0,01 µmol/l
Despolarización, ligandos externos IP3, cAMP y otros
2
[Ca2+]i
Calmodulina
En el músculo estriado
Troponina
Contracción muscular, Exocitosis (exocrina, endocrina, transmisores), Estimulación de sensores, Cierre de las uniones en hendidura, Apertura/cierre de otros canales iónicos, Migración celular, etc.
B. Oscilaciones del Ca2+
1 baja frecuencia
[Ca2+]i
Tiempo
Actividad de la CaM-cinasa II
Tiempo
Estímulo
2 elevada frecuencia
[Ca2+]i
Tiempo
Actividad de la CaM-cinasa II
Tiempo
Autofosforilación progresiva
3 Desactivación enzimática
Actividad
No fosforilada
Autofosforilada
Tiempo
C. Sensor Ca2+
Ca2+
[Ca2+]a
1
Gi
Gq
Fosfolipasa C
PIP2
Adenilato-ciclasa
ATP
DAG
IP3
PKC
[Ca2+]i
[cAMP]
Calcitonina
[Ca2+]i
2
Célula C parafolicular
PTH
Célula paratiroidea
PKC
[cAMP]
?
3

Tabla 1.18 Iones de $Ca^{2+}$ y regulación celular

(Según J.W. Putney jr.)

## Intercambio de energía

La energía (J) *es* la capacidad de un sistema de producir trabajo (J), para la cual resulta esencial la existencia de una diferencia de potencial (= gradiente de potencial, también denominada, aunque no sea muy correcto, fuerza «tractora»), que permite mover materia. Este gradiente de potencial se traduce en trabajo mecánico, como la altura de la caída del agua (m) en las centrales hidroeléctricas, en trabajo eléctrico en voltaje (V) y en las reacciones químicas en la modificación de la denominada entalpia libre [AG (J · mol"$^{1}$)]. Para calcular cuánto trabajo se puede producir, se tiene que multiplicar la diferencia de potencial *(factor de intensidad)* por el correspondiente *factor de capacidad,* la altura de la caída del agua por la fuerza de gravedad de la misma (N), el voltaje por la cantidad de carga (C) y AG por la cantidad de sustancia (mol).

No se puede vivir sin energía. Las plantas la obtienen del sol **y** convierten el $CO_2$ del aire en oxígeno **y** enlaces orgánicos. Los hombres **y** los animales pueden emplear directamente estas sustancias para cubrir sus necesidades energéticas, lo que indica que una forma de energía se puede transformar en otra. Si dichos cambios se producen en **un** sistema **cerrado** (intercambio de energía, pero no de sustancias con el medio), la cantidad global de energía permanece constante. El primer principio de **la** termodinámica dice que cualquier cambio de la energía interna, es decir, del contenido en *energía* de un sistema (AU), como en una reacción química, equivale a la suma del trabajo producido (+W) o gastado (-W) y el calor liberado (-Q) o absorbido (+Q) en la misma.

AU = Q - W (J) (calor producido - trabajo gastado) [1.22]

AU = W - Q (J) (trabajo gastado - calor liberado) [1.23]

En todas las reacciones químicas se produce calor. El calor que se produce al cambiar una sustancia por otra es siempre el mismo, independientemente de las vías de la reacción y de si se producen en un sistema abierto o cerrado (valor de combustión, v. 228).

El intercambio de calor con una presión· constante se denomina cambio de βηία/ρι'Λ AH (de forma que la relación trabajo-pré·sión-volumen es: AH = AU + ρ · AV). AH *eM* negativo en las *reacciones* exotérmico· (pierden calor) y positivo en las *endotérmUcas* (ganan calor). Para averiguar qué par· de AH queda libre (p. ej., como «fuerzS tractora en una reacción química) y dispo·nible (cambio de entalpia (¡fare AG), ha· que recordar el segundo principio de la termodinámica. Este principio dice qifl en los procesos espontáneos en un sistem· cerrado el «desorden» o «azar», denomine do entropía, del mismo aumenta (AS > OH El producto entre el aumento de la entropí· y la temperatura absoluta *(AS* · T) equival· al calor producido en un determinado pro·ceso.

La entalpia libre AG se calcula con la siguiente ecuación ('ecuación de Gibfa^B *Helmholtz):*

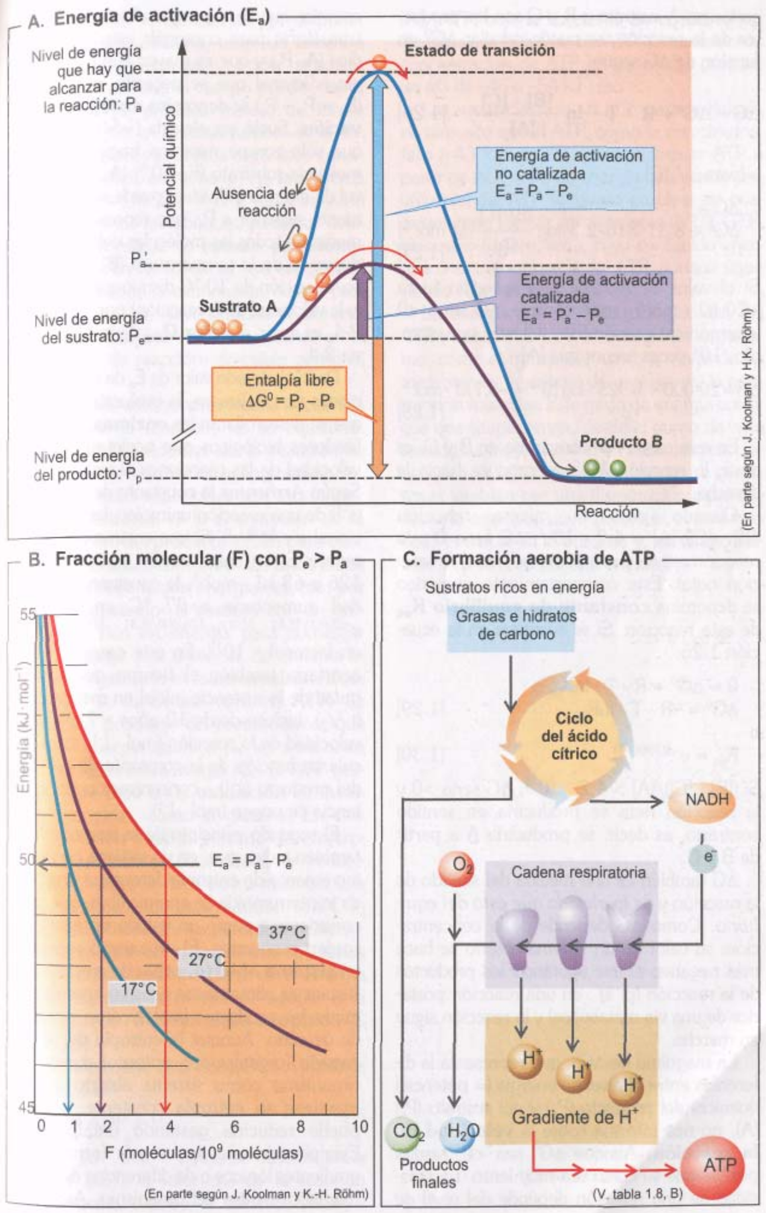
**AG = AH-AS-T.** [1.24]

Cuando Δ5 es casi O, la magnitud de AG · ΔH es parecida, de forma que se puede dedi·cir el máximo trabajo químico para produc· calor a partir de la glucosa en el organismB AH quemando glucosa en un calorímetro (va·lor de combustión) (v. 228). La ecuación 1.2· también define las condiciones en las que sfl puede desarrollar una reacción química es·pontánea. Cuando AG < O, la reacción sfl denomina *exergónica* y se puede producB de forma espontánea, mientras que cuande AG > O se denomina *endergónica* y sólo see produce con ayuda de energía libre. Una reac·ción puede ser *exergónica* (AG < O), aunque sea endotérmica (AH > O), es decir, cuand· la reducción del orden AS sea grande (positi·va), de forma que (AH - AS · T) < O, come sucede en la disolución endotérmica del NaC· cristalino en agua.

AG depende de la concentración y se pue··de calcular a partir de la *entalpia estándar* /i-·fare $AG^0$ y de las concentraciones reales de· *las sustancias implicadas* (para calcular $AG^1$· se asume para todas las reacciones una con·centración de 1 mol/1, un pH de 7, una T =· 298 K y ρ = 1.013 HPa). Si se produce IaI reacción:

A ^ B + C, [1.25·

•


A. Energía de activación ($E_a$)
Nivel de energía que hay que alcanzar para la reacción: $P_a$
Potencial químico
Estado de transición
Energía de activación no catalizada
$E_a = P_a - P_e$
Ausencia de reacción
$P_a'$
Energía de activación catalizada
$E_a' = P_a' - P_e$
Sustrato A
Nivel de energía del sustrato: $P_e$
Entalpía libre
$\Delta G^0 = P_p - P_e$
Producto B
Nivel de energía del producto: $P_p$
Reacción
B. Fracción molecular (F) con $P_e > P_a$
Energía (kJ · mol$^{-1}$)
55
50
45
$E_a = P_a - P_e$
37° C
27° C
17° C
0
1
2
4
6
8
10
F (moléculas/$10^9$ moléculas)
C. Formación aerobia de ATP
Sustratos ricos en energía
Grasas e hidratos de carbono
Ciclo del ácido cítrico
NADH
$e^-$
$O_2$
Cadena respiratoria
$H^+$
$H^+$
$H^+$
Gradiente de $H^+$
$CO_2$
$H_2O$
Productos finales
ATP
(V. tabla 1.8, B)

(En parte según J. Koolman y H.K. Röhm)

(En parte según J. Koolman y K.-H. Röhm)

Tabla 1.19 Intercambio de energía

en la que A sustrato y B y C son los productos de la reacción, se puede calcular $AG^0$ en función de AG según:

$$\Delta G = \Delta G^0 + R \cdot T \cdot \ln \frac{[B] \cdot [C]}{[A]} \qquad [1.26]$$

o (para 37 $^0$C):

$$\Delta G = \Delta G^0 + 8{,}31 \cdot 310 \cdot 2{,}3 \cdot \log \frac{[B] \cdot [C]}{[A]} \cdot [J \cdot mol^{-1}] \qquad [1.27]$$

Si el valor de $AG^0$ de una reacción fuera +20 kj · mol"$^1$ (endergónico). AG seria <0 (exergónica) cuando [B] · [C] sea. por ejemplo. $10^4$ veces menor que [A]:

AG = 20.000 + 5.925 · loglO^ = -3.7kJ · mol-$^1$. [1.28]

En este caso A se convertiría en B y C. es decir, la reacción 1.25 se produce hacia la derecha.

Cuando para la misma reacción ([B] - [C])/[A] = 4.2 · 10-*. AG sería O y la reacción estaría en equilibrio (ausencia de reacción neta). Este comportamiento numérico se denomina constante de equilibrio $K_{,\cdot q}$ de esta reacción. Si se sustituye en la ecuación 1.26:

$O = AG^0 + R \quad T - \ln K_{eq}$ o
$AG^0 = -R \cdot T \cdot \ln K_{eq}$ [1.29]

o

$K_{eq} = {}_e\text{-}^{iG/}{<}^{R\,T}{>}$ [1.30]

Si ([B] · [C])/[A] > 4.2 · 10Λ AG sería >0 y la reacción neta se produciría en sentido contrario, es decir, se produciría A a partir de B y C.

AG también es una medida del sentido de la reacción y de *Io alejada que está del equilibrio.* Como AG depende de la concentración, su valor en un sistema abierto se hace más negativo al irse agotando los productos de la reacción (p. ej.. en una reacción posterior de una vía metabólica) y la reacción sigue en marcha.

La magnitud de $AG^0$. que representa la diferencia entre el nivel de energía (= potencial químico) del producto ($P_p$) y del sustrato ($P_e$) (A), no nos informa sobre la velocidad de **la** reacción. Aunque $AG^0$ sea <0. resulta posible que su curso sea muy lento. La velocidad de una reacción depende del nivel de energía, que se tiene que alcanzar de ιΟΓπβ transitoria para conseguir estados interrn· dios (A. PJ **y** que es mayor que $P_e$. La ene· gía adicional que se necesita en este cas· ($E_a$ = $P_3$ **- PJ** se denomina **energía** de **activación.** Suele ser elevada (= 50 kj · moh^l que sólo rompe mínimos fragmentos de · molécula substrato (F= $10\sim^9$) (A, B). cuyo n· vel de energía individual puede ser ocasione mente superior a $P_e$. que representa el vale· medio de todas las moléculas del substrato.· *depende de Ia temperatura* (B). Un desc^H so/elevación de 10 $^0$C disminuye/aumenta· (y la velocidad de la reacción) por un factor d· 2-4. es decir, el **valor $Q_{JO}$** de la reacción *s<m* ría 2-4.

Dado el elevado valor de $E_3$ de muchas rea· dones no catalizadas, la evolución determí^B que se desarrollaran las enzimas, unos cat· lizadores biológicos que aceleran mucho · velocidad de las reacciones al reducir $E_3$ (A· Según Arrhenius la constante de velocidad· ($s^{\wedge 1}$) de una reacción unimolecular es propc· cional a $e\sim^{Ea\ \iota R\iota T\iota}$. Si una enzima consiguiel· reducir $E_a$ en una reacción unimolecular d· 126 a 63 kj · mol ^ la constante de velo^B dad aumentaría a 37 $^0$C en un factiH ${}_e$-63 000/18.31 310)/${}_e$-126.000/(8.31 310) ${}_{gs}$ **(jgcH** un factor 4 · $10^{10}$. En este caso, la enzirr· acortaría también el tiempo que tarda 1· mitad de la sustancia inicial en metabolizar^B (t $Y_2$). Incluso desde 10 años a 7 meses. La velocidad de la reacción (mol · $L^1$ s"$^1$) se caB cula en función de la constante de velocideH del producto (s'$^1$) · concentración de la sustancia de origen (mol · I"$^1$).

El segundo principio de la termodinámice también indica que, en un sistema cerrado, · incremento de entropía determina una périB da ininterrumpida de energía libre, que pued· considerarse como un estado de azar o desorden progresivo. El organismo represent· un sistema abierto, capaz de emplear este· sustancias alimentarias ricas en energía y el· minar los productos finales como productc· de desecho. Aunque la entropía del sistem· cerrado (organismo + entorno) aumenta. *Λ* organismo como sistema abierto no sol· mantiene su entropía constante, sino que puede reducirla gastando entalpia libr· Ejemplos de este tipo son la formación d· gradientes iónicos o de diferencias de presióB hidráulica dentro del organismo. Aunque uní ¡sterna cerrado se caracteriza por disponer , ${}_{una}$ entropía máxima, tener un estrecho equilibrio de reacciones y poder producir trabajo sólo una vez, el cuerpo puede, como sistema abierto, producir trabajo de forma continuada, con un mínimo cambio de la entropía. Muy pocos procesos orgánicos consiquen un equilibrio estrecho (p. ej.. Ia reacción $£0_2 + H_2O$ - $HCO_3$- + $H^+$): en la mayoría de los casos (vías metabólicas, potencial celular) sólo se consigue un estado estacionario. Dichas vías metabólicas son en general *irreversibles* (por la eliminación de los productos finales). La irreversibilidad se observa con especial claridad cuando se piensa en la teversión de «la reacción» de célula germinal a adulto.

En el estado estacionario resulta decisiva la *elocidad* de la reacción, no su equilibrio. Modificando la velocidad de la reacción se pueden *regular* las funciones corporales.

Determinadas reacciones son tan lentas. que ni las enzimas ni la disminución de la concentración del producto sirven para conseguir un volumen suficiente. En estos casos la reacción debe recibir energía externa, por ejemplo «activando» el sustrato con un grupo fosfato rico en energía para aumentar \. El portador casi universal de entalpia libre en el organismo es la adenosinatrifosfato, que se denomina también **ATP.** Se trata de un producto del metabolismo, que consigue energía química de las sustancias lutritivas ricas en la misma (C). El ATP participa sobre todo en la oxidación de moléculas biológicas, como la glucosa. En este caso oxidación implica *pérdida de* electrones de los hidratos de carbono (= reducidos), relativamente ricos en los mismos. Los reductos finales de esta reacción son $CO_2$ y $H_2O$. Esta oxidación (o pérdida de electrones) se produce en el organismo en varias Jases y permite que una parte de la energía liberada durante la misma se acople a la producción de ATP: reacción acoplada (C v v. 17. B).

La entalpia libre estándar $AG^0$ de la hidrólisis del ATP

ATP ^ ADP+ $P_1$ [1.31]

s -30.5 kj · moh$^1$. Como se observa en la ecuación 1.27. el valor AG de la reacción 1 31 aumenta cuando el cociente [ADP] [Pi]/[ATP] bajo la constante de equilibrio $K_{eq}$ disminuye la hidrólisis de ATP. El aumento de concentración de ATP en las células produce un AG de -46 a -54 U · moH.

Las sustancias con un $AG^0$ para la hidrólisis más alto que el ATP. como la *creatinafosfato* (-43 kJ · mol·$^1$), pueden *formar* ATP a partir de ADP y $P_1$. La energía química de uso universal del ATP se puede emplear en ocasiones para formar otros enlaces (UTP. GTP. glucosa-6-fosfato. etc.). cuyo contenido energético es menor que la del ATP. aunque sigue siendo relativamente elevado.

La energía que se libera por hidrólisis del ATP impulsa miles de reacciones del organismo, como el transporte activo a través de las membranas, la síntesis de proteínas y la contracción muscular. Este gasto de energía consigue que se mantenga, desde el punto de vista termodinámico. el orden en todas las reacciones y en todo el organismo. La vida se caracteriza también por una disminución mantenida de la entropía, cuyo precio es el aumento de la entropía en el entorno y. en último término, en el universo en conjunto.

## Origen y función de las células nerviosas

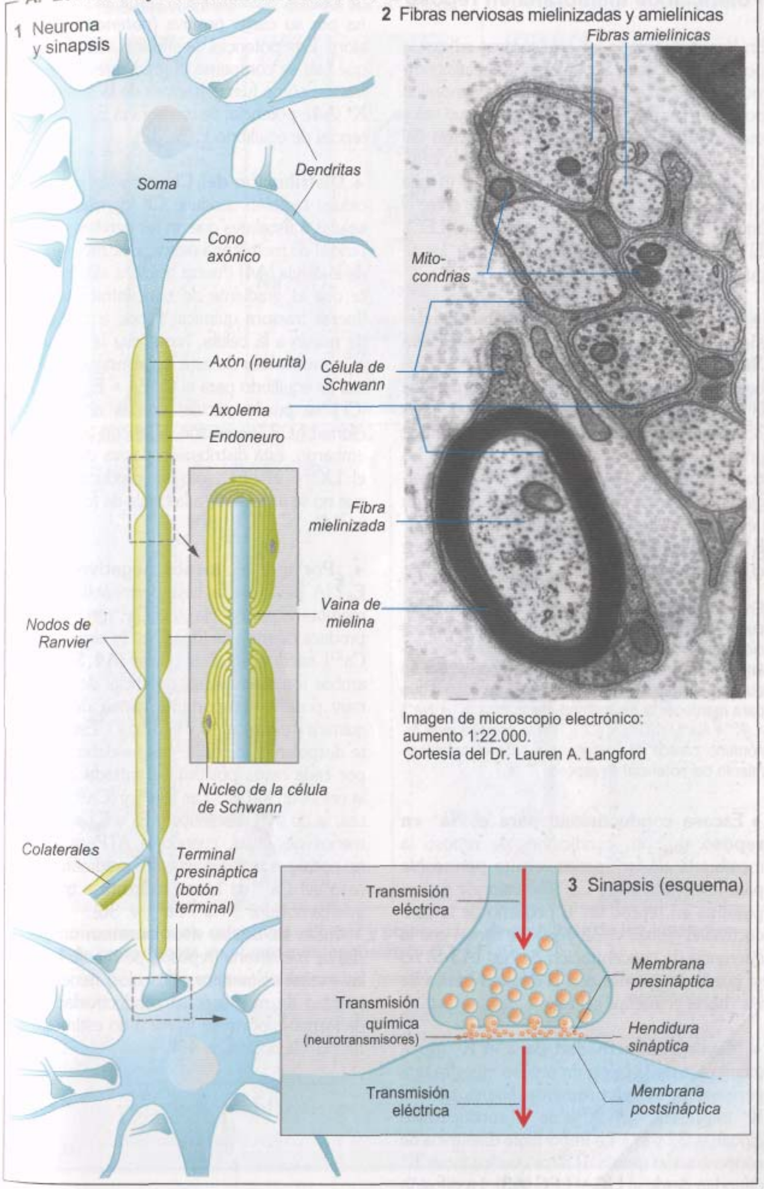
Una célula excitable reacciona frente a un estímulo con cambios en las propiedades de su membrana (v. 32). Existen dos tipos distintos de células excitables: las *células nerviosas,* que transmiten impulsos y pueden modificar otras células, y las *células musculares,* que se contraen en respuesta a estos estímulos o de forma autónoma (v. 59).

El sistema nervioso humano está compuesto por más de $10^{10}$ células nerviosas (neuronas). La neurona (Al) es la unidad *estructural* y *funcional del sistema nervioso*. Una neurona típica (motora) consta de un cuerpo celular *(soma)* y tiene, como todas las células (v. 8 y ss.). un núcleo celular, mitocondrias (A2), etc., y además *neurofibrillas* y neurotúbu/os. La neurona tiene dos tipos de prolongaciones, las dendritas y el axón (neurita) (Al). A través del sistema ramificado de dendritas la neurona (estimuladora o inhibidora) recibe *señales aferentes* de otras neuronas (con frecuencia miles) y elabora en la membrana celular del soma una señaí sumatoria. El **axón,** que surge del cono axónico, se encarga de transmitir la señal nerviosa *eferente* hacia los *efectores*. con frecuencia localizados a gran distancia (músculos o células glandulares), así como a las neuronas conectadas. En su trayecto suelen surgir coía*terales,* que se vuelven a dividir en su extremo. Cuando la señal sumatoria del cono axónico supera un valor umbral, se desencadena en el axón un potencial de **acción** (v. 46), que alcanza el botón *terminal* (Al,3) de la siguiente sinapsis.

Desde el complejo de Golgi (v. 13. F) del soma hasta el extremo distal de las dendritas **y** del axón se produce un transporte **axonal** rápido (40 cm/d) de vesículas, que contienen proteínas, !¡pidos, azúcares y sustancias transportadoras. Este transporte *anterógrado* a lo largo de los neurotúbulos se produce con la ayuda de una proteína parecida a la miosina, la cines/na, consumiendo ATP (v. 16). En sentido *retrógrado (desde* la periferia hacia el soma, a 25 cm/d) se transporta, entre otros. NGF (factor de crecimiento neural), pero también los virus herpes y de la poliomielitis y la toxina tetánica. El transporte axonal /ente (1 mm/d) juega un papel en la regeneración dH las neuritas seccionadas.

La membrana celular del soma se prolonga· en forma de axolema (Al ,2) a lo largo *áΛ* axón, rodeándose de oligodendrocitos en *Λ* SNC (v. 338) y de **células** de Schwann *eM* el sistema nervioso periférico (Al **,2)** (axón **-I** cubierta = fibra nerviosa). En una parte de · neurona las células de Schwann forman numB rosas dobles capas concéntricas de fosfolípid<e alrededor del axón, la denominada mielina **o** cubierta **medular** (Al,2). Actúa como IH ais/ante para las corrientes iónicas y se interrumpe a lo largo del axón cada 1,5 mm H nivel de los denominados nodos de Ranvier (Al). Estas *fibras nerviosas mielinizadas* tienen una velocidad de conducción mucho *mi* yor que las *no mielinizadas*. Esta velocidad *β* mayor cuanto mayor sea el *diámetro de* la f bra nerviosa (v. 49, C).

La sinapsis (A3) es el punto de contacto del axón de una célula nerviosa con los efectc res o con otra neurona (v. 50 y ss.). A nivel d la sinapsis (con escasas excepciones) la infoj mación no se transfiere de forma eléctricj sino química. La señal eléctrica transportad por el axón determina la liberación a nivel d la membrana presináptica de **vesícula** exocitóticas que contienen un neurotran; misor y éstas difunden por la hendidura s· náptica (10-40 nm) hasta la membrane postsináptica, donde vuelven a producir alteraciones eléctricas (A3). La membrana posts· náptica se activa (acetilcolina en el músculo ese quelético) o inhibe (como la glucina en el 5Nβ en función del tipo de sustancia transmisora *Λ* del receptor postsináptico. Como en la menB brana postsináptica no se liberan neurotransmisores (con pocas excepciones), la sinaps· sólo deja pasar las señales en una dirección, es· decir, *ejercen* una *función de válvula* sin la· cual no sería posible una transmisión ordenad· de la información. Además, a nivel de las sil napsis se puede *modificar* la transmisión de· las señales neuronales a través de otras neuro· ñas (estimuladoras o inhibidoras).


A. Estructura y función de las células nerviosas

1 Neurona y sinapsis
Soma
Dendritas
Cono axónico
Axón (neurita)
Célula de Schwann
Axolema
Endoneuro
Fibra mielinizada
Vaina de mielina
Nodos de Ranvier
Núcleo de la célula de Schwann
Colaterales
Terminal presináptica (botón terminal)
2 Fibras nerviosas mielinizadas y amielínicas
Fibras amielínicas
Mito-condrias
3 Sinapsis (esquema)
Transmisión eléctrica
Transmisión química (neurotransmisores)
Transmisión eléctrica
Membrana presináptica
Hendidura sináptica
Membrana postsináptica

Imagen de microscopio electrónico: aumento 1:22.000.
Cortesía del Dr. Lauren A. Langford

## Potencial de membrana en reposo

En la membrana de las células vivas existe un potencial eléctrico, $E_m$, que en las células nerviosas y musculares no excitables se denomina *potencial de reposo (membrana)* y cuyo valor oscila entre -50 y -100 mV en función del tipo celular *(negativo en el interior de la célula).* La causa del potencial de reposo es una distribución desigual *de los iones* (B) entre el líquido intracelular (LIC) y extracelular (LEC). El potencial de reposo se produce por los siguientes fenómenos (v. 32 y ss.):

* Mantenimiento de una distribución desigual de **los** iones: la bomba **ATPasa** $Na^+/K^+$ (v. 26) extrae $Na^+$ de **la** célula **y** «bombea» $K^+$ hacia **el** interior (A2), de forma que la concentración intracelular de $K^+$ es unas **35** veces mayor que en el exterior **y** la de $Na^+$ unas 20 veces menor **(B).** Como en todos los transportes activos, en éste se consume energía en forma de ATP. Cuando **se** produce un déficit energético **o** se inhibe **la** ATPasa $Na^+$-$K^+$, **el** gradiente iónico disminuye **y** desaparece **el** potencial de membrana.

En menor medida, los iones difusibles pueden distribuirse de forma desigual de modo pasivo *(distribución de Gibbs-Donnan),* porque las proteínas y fosfatos aniónicos más concentrados en el citosol no pueden abandonar la célula (A1), de forma que para mantener la neutralidad electrónica [K* + $Na^+$], > [$K^+$ + Na*]$_a$ y [CII < [C|-]$_a$. En la práctica este fenómeno carece de importancia para el establecimiento del potencial de reposo.

* **Escasa** conductividad **para el** $Na^+$ en **reposo $g_{Na}$:** en condiciones de reposo la membrana celular apenas *resulta permeable* para los iones $Na^+$ (y $Ca^{2+}$) (el valor de $g_{Na}$ re presenta en reposo un % pequeño de la con ductividad global; v. 32 y ss.), de forma que la diferencia de concentración de $Na^+$ (A3-5) no se puede compensar con la difusión pasiva de $Na^+$ hacia el interior celular.

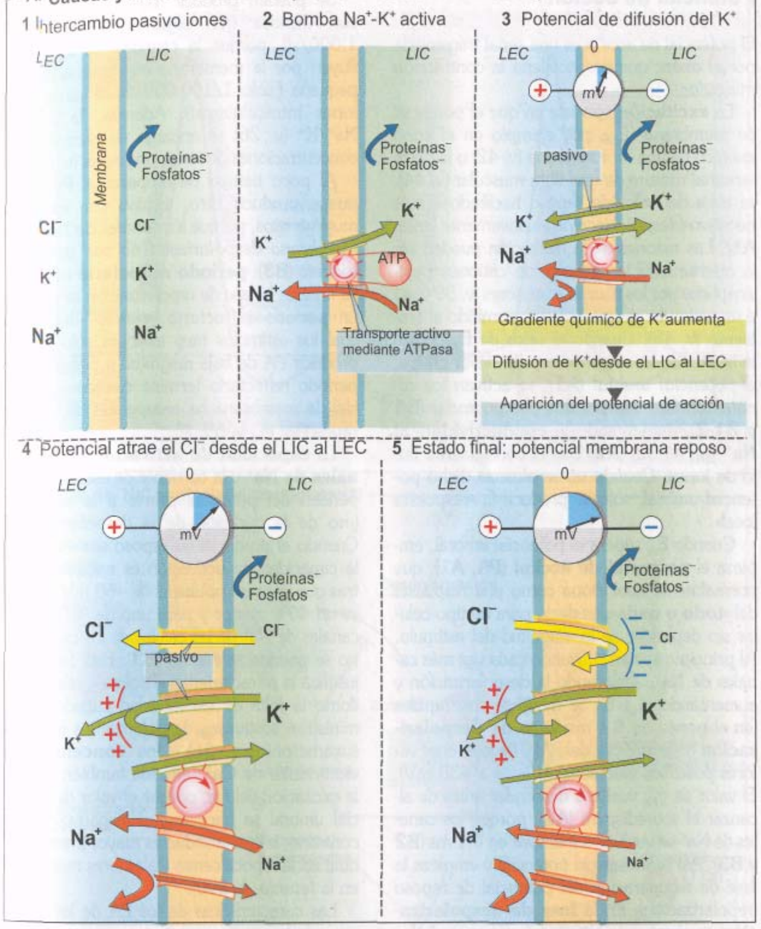
* **Mayor** conductividad **para el** $K^+$ **$g_K$:** la membrana de la célula en reposo muestra una permeabilidad *relativamente buena* para el $K^+$ (representa un 90% de la conductividad global; v. 32 y ss.). La importante diferencia de concentración (punto 1) hace que los iones $K^+$ difundan desde el LIC al LEC (A3). La difusión de iones $K^+$ distorsiona la carga de la membrana por su carga positiva *(potencial de* di/usiónj. Este potencial de difusión aumenta hasta· que casi se compensa el gradiente de concen-S tración como fuerza tractora de la corriente de $K^+$ (A4): potencial de membrana $E_m$ = $K^+$ - ροβ tendal de equilibrio $E_K$ (v. 32).

» Distribución del Cl": como la membrane celular también conduce **Cl"** ($g_a$ mayor en las células musculares que en las nerviosas), el potencial de membrana tiende a extraer iones Cl de la célula (A4) (fuerza tractora eléctrica) hasta que el gradiente de concentración de CM (fuerza tractora química) tiende a introducirle de nuevo a la célula, hasta que la concentre ción intracelular de este ion consigue el potencial de equilibrio para el CL $E_{cl}$ = $E_m$(A5). Este $[CL]_1$ se puede calcular con la ecuación de *Nernst* (v. 32; ecuación 1.18 con ζ = -1). Sin embargo, esta distribución pasiva de *Cl"* entr· el LlC y el LEC sólo se produce mientra· que no se introduzca a la célula de forma activ· (v. 34).

* **¿Por qué es** menos negativo **$E_n$, que $E_K$?** A pesar de la baja permeabilidad de B membrana para el $Na^+$ y el $Ca^{2+}$ en reposo, s· produce difusión de iones $Na^+$ (y algunos ione· $Ca^{2+}$) hacia el interior celular (A4,5), porquj ambos iones tienen un potencial de equilibrii muy positivo (¡importante fuerza de traccióí química y eléctrica!, B y v. 32 y s.). Esta comer te despolariza la célula, lo que determina qu por cada carga positiva de entrada abandon la célula un ion $K^+$. Las [$Na^+$], y [$Ca^{2+}$I$_1$ aumej tan, la de [$K^+$], disminuye y $E_K$ y $E_n$, se vuelve menos negativas, cuando la ATPasa $Na^+$TS no consigue restablecer estos gradientes (en caso del $Ca^{2+}$ de forma indirecta a través dd intercambiador 3 $NaVCa^{2+}$, v. 36).

Todas las células vivas muestran un poten! cial de membrana (reposo), pero sólo las céhlas excitables (nervios, músculos) tienen la c· pacidad de modificar su conductividad iónic· de forma importante frente a un estímulo: p· *tendal de acción* (v. 46).

A. Causas y consecuencias del potencial de membrana de reposo


1 Intercambio pasivo iones
2 Bomba Na⁺-K⁺ activa
3 Potencial de difusión del K⁺
LEC
LIC
Membrana
Proteínas⁻
Fosfatos⁻
Cl⁻
K⁺
Na⁺
ATP
Transporte activo mediante ATPasa
0
mV
pasivo
Gradiente químico de K⁺aumenta
Difusión de K⁺desde el LIC al LEC
Aparición del potencial de acción
4 Potencial atrae el Cl⁻ desde el LIC al LEC
5 Estado final: potencial membrana reposo

B. Concentraciones «efectivas» típicas y potenciales de equilibrio de los iones más importantes en el músculo esquelético (37 °C)

| | Concentración «efectiva» ($mmol/kg H_2O$) | | Potencial de equilibrio |
|---|---|---|---|
| | Intersticio (LEC) | Célula (LIC) | |
| $K^+$ | 4,5 | 160 | − 95 mV |
| $Na^+$ | 144 | 7 | + 80 mV |
| $Ca^{2+}$ | 1,3 | 0,0001–0,00001 | +125 bis +310 mV |
| $H^+$ | $4 \cdot 10^{-5}$ (pH 7,4) | $10^{-4}$ (pH 7,0) | − 24 mV |
| $Cl^-$ | 114 | 7 | − 80 mV |
| $HCO_3^-$ | 28 | 10 | − 27 mV |

(Según Conway)

## Potencial de acción

El potencial de acción es una señal transmitida por el αχόη, que desencadena la contracción *muscular.*

La excitación consiste en que el potencial de membrana (EJ, por ejemplo en el cono axónico de una motoneurona (v. 42) o la placa terminal motora de una fibra muscular (v. 44), se aleja del valor de reposo haciéndose más negativo *(despolarizador!* relativamente lenta, Al). Las razones de la excitación pueden ser la apertura de los canales de cationes postsinápticos por los neurotransmisores (v. 50 y ss.) o un estímulo electrotónico transmitido al ambiente (v. 48). Cuando el valor de $E_n$, durante la excitación se aproxima a un valor crítico, el *potencial umbral* (Al), se activan los cana/es de $Na^+$ controlados por potencial (B4 y Bl-2), aumentando la conductividad al $Na^+$ **$g_{Na}$** (v. 32) (A2) con el consiguiente flujo de iones. Cuando no se alcanza dicho potencial umbral, sólo se produce la «respuesta local».

Cuando **$E_n$,** supera el potencial umbral, empieza el potencial de acción **(PA, Al),** que normalmente evoluciona como una respuesta del «todo **o** nada», es decir, para un tipo celular sin depender de la magnitud del estímulo. **Al** principio se van activando cada vez **más** canales de $Na^+$, acelerando la despolarización **y** aumentando $g_{Na}$. **$E_{1n}$** se modifica con rapidez (en el nervio en 0,1 **ms: fase** de despolarización o «extensión» del PA) y llega a tener valores *positivos* (sobredisparo -20 a +30 mV). El valor de $g_{Na}$ vuelve a descender antes de alcanzar el sobredisparo (A2), porque los canales de $Na^+$ se vuelven a inactivar en 0,1 ms **(B2** y **B3).** Así se invierte el potencial y empieza la fase de recuperación del potencial de reposo (repolarización). En la **fase** de despolarización se abren más *canales de* $K^+$ controlados por potencial, lo que aumenta (lentamente) la conductividad **para el** $K^+$ **$g_K$** (A2) y acelera la repolarización.

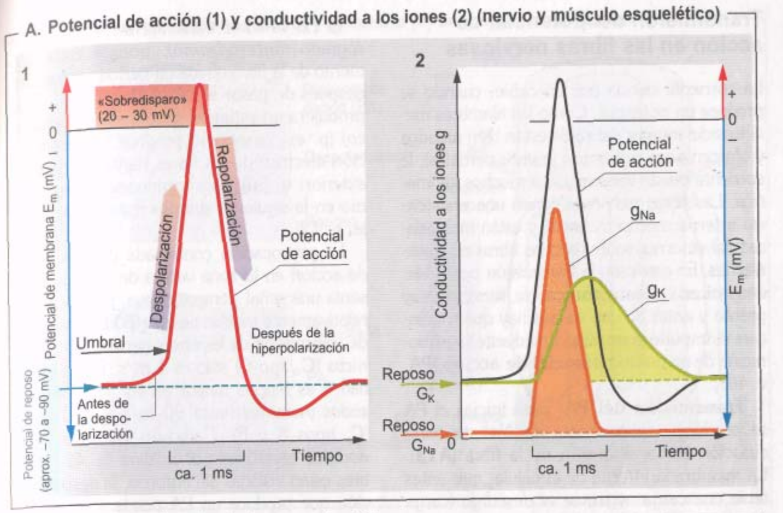
Como 9κ con frecuencia está aumentado después de alcanzar el potencial de reposo inicial (A2), el valor de $E_m$ se asemeja de forma temporal al de $E_K$ (v. 44 y 32 y ss.), lo que puede producir una hiperpolarización (Al). A esta situación puede contribuir también una mayor velocidad de bombeo de la ATPasa $Na^+/K^+$ (electrógena, v. 28).

Se pueden producir muchos PA seguido· con rapidez (¡en algunos nervios haste 1.000/s!), porque la cantidad de iones qi· fluyen por la membrana es extremadamente pequeña (¡sólo 1/100.000 de la cantidad Λ iones intracelulares!). Además, la ATPa^l $NaYK^+$ (v. 26) se encarga de recuperar lafl concentraciones de iones originales (v. 46). J

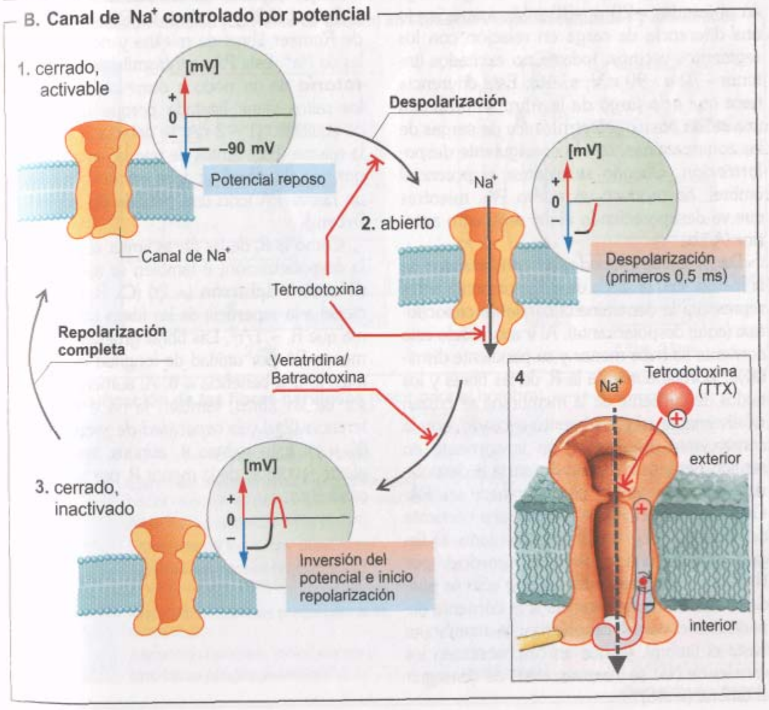
Al poco tiempo de empezar el PA no se puede producir otro, incluso con estímuke muy intensos, porque los *canales de* $Na^+$ de *¡Λ membrana despolarizada no son activablef todavía* (B3): período refractario abso/utc· Al final de la fase de repolarización se produc· un *período refractario relativo,* durante e· cual los estímulos muy intensos sólo puede· producir PA de baja magnitud y pendiente. EB período refractario termina cuando el poterB cial de membrana ha recuperado su valor dfl reposo (p. ej., v. 59, A).

La capacidad de activación de **los canales** de $Na^+$ y la corriente de este ion I^dependen del potencial preuio a la excitado!· (¡no de la duración de la despolarización!· Cuando el potencial de reposo sea -100 m» la capacidad de activación es máxima, mien·tras que para un potencial de -60 mV su valoe es un 40% menor y para uno de -50 mV los· canales de $Na^+$ de las células de los mamífero» no se pueden activar ya (B3). Este fenómeno· justifica la refractariedad absoluta y relativa, as· como la falta de excitabilidad cuando se ad··ministran sustancias despolarizantes (como ell suxametonio; v. 56). Una concentración! extracelular de $Ca^{2+}$ elevada también dificulta· la excitación celular, porque el valor del poten·cial umbral se hace menos negativo. Por ell contrario, la excitabilidad es mayor (menor um-1bral) en la hipocalcemia (calambres musculares· en la tetania; v. 290).

Las características de los PA de las células· musculares cardíacas y lisas se recogen en lasl páginas 192, 70 y 59, A.



A. Potencial de acción (1) y conductividad a los iones (2) (nervio y músculo esquelético)



B. Canal de $Na^+$ controlado por potencial

# Transmisión del potencial de acción en las fibras nerviosas

La corriente circula por un *cable,* cuando se produce un potencial. Como los alambres metálicos del interior del cable están bien aislados y ofrecen poca resistencia (menos pérdidas), la comente puede transmitirse a muchos kilómetros. Las fibras nerviosas tienen una *resistencia interna* mucho mayor $R_i$ y están mal aisladas del entorno, sobre todo las fibras no mielinizadas. En este caso la transmisión por cable, denominada electrotónica, se termina muy pronto y antes de que suceda hay que «refrescar» el impulso transmitido mediante la elaboración de un nuevo potencial de acción (PA, v. 46).

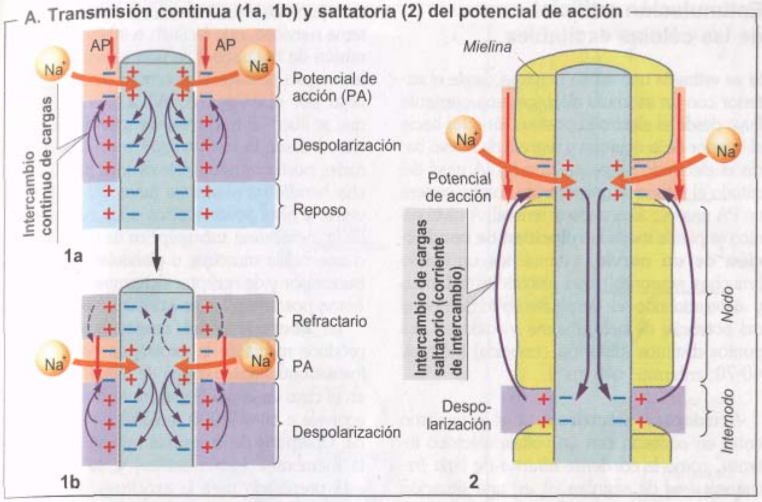
Transmisión del **PA:** para iniciar el PA se produce una *corriente de* Na$^+$ de corta duración hacia el interior de la fibra (Ala). La membrana interna de la célula, que antes tenía una carga negativa, se descarga (carga en el interior +20 o +30 mV), apareciendo una diferencia de carga en relación con los segmentos vecinos, todavía no excitados (interior -70 a -90 mV: v. 46). Esta diferencia hace que α *Io largo de Ia fibra* se produzca una salida pasiua, *electrotónica* de cargas de las zonas vecinas, con la consiguiente despo*larización.* Cuando se alcanza el potencial umbral, se produce un nuevo PA, mientras que va desapareciendo el del segmento anterior (AIb).

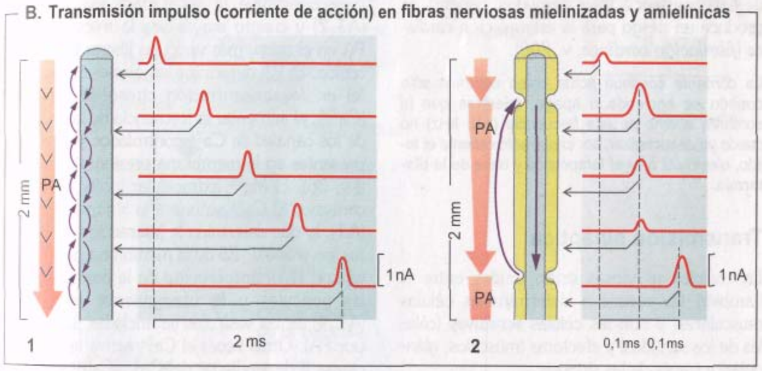
Dadas las *propiedades de condensador* de la membrana, la salida de cargas descrita antes representa la denominada *corriente capacitativa* (aquí: despolarizante). Al ir avanzando esta corriente se hace menor y su pendiente disminuye, porque aumenta la $R_i$ de las fibras y los nudos de corriente de la membrana se cruzan relativamente cerca del punto excitado, con la consiguiente disminución de la corriente en sentido periférico. A gran distancia la despolarización no sirve ya para producir un PA. Como el potencial para originar una corriente de K$^+$ (= $E_m$ - $E_K$; v. 32) ha aumentado, se llega a producir una repolarización mediada por K$^+$. Un PA localizado distalmente sólo se puede desencadenar a distancia si la corriente capacitativa consigue despolarizar la membrana hasta el umbral, ya que en caso contrario los canales de Na$^+$ se inactivan antes de conseguir el umbral (v. 46).

El PA se suele transmitir en sentido ante-I rógrado *(anteródromo),* porque cada sejH mentó de la fibra queda en período refractar· después de pasar el PA (AIb y v. 46). Si *Λ* produjera un estímulo retrógrado (anfidrómH coj (p. ej., cuando se produce una estimu· ción eléctrica de las fibras nerviosas desde *Λ* exterior; v. 50), éste terminaría como máx· mo en la siguiente sinapsis (función de válví· la; v. 42).

La provocación continuada de potencíale· de acción en la zona vecina de la fibra repiB senta una señal siempre nueva, pero consu^H relativamente mucho tiempo (Bl); la velocidad de transmisión de las fibras nerviosas θ amie· nicas (C, tipo C) sólo es 1 m/s. Dicha veloc· dad θ es mucho mayor en las fibras *mielirU zadas* (hombres hasta 90 m/s = 350 km/· (C, tipos A y B). Como en las zonas inte· nodo *les* revestidas por mielina (v. 42) las f· bras están aisladas del entorno, la despolarizH ción que produce un PA puede avanzar me· (1,5 mm) (A2) y producir un PA en los nodo· de *Ranvier* libres de mielina y ricos de can· les de Na$^+$. Este PA se transmite de forma **saltatoria** de un nodo a otro. La distancia *Λ* los saltos viene limitada porque la corner· de equilibrio (1-2 nA) se debilita al aumente la misma (B2). Antes de que la señal sea *mM* ñor que el umbral, se debe «renovar» mediante un nuevo PA (con una pérdida de tiempo d· 0,1 ms).

Como la $R_1$ de las fibras limita el alcance de la despolarización, θ también se afecta por *M* diámetro del axón (= 2r) (C). $R_1$ es prop^B cional a la superficie de las fibras *$(\pi\iota^2)$,* de for· ma que $R_1 \sim 1/r^2$. Las fibras gruesas necesite menos PA por unidad de longitud de las mis· mas, lo que beneficia a Θ. Al aumentar el gro· sor de las fibras, también la hace su circure ferencia (2πτ) y la capacidad de membrana B (K ~ r). Esto reduce Θ, aunque prevalece *Λ* efecto favorable de la menor $R_1$ por su relació· cuadrática.


A. Transmisión continua (1a, 1b) y saltatoria (2) del potencial de acción


B. Transmisión impulso (corriente de acción) en fibras nerviosas mielinizadas y amielínicas

C. **Clasificación de las fibras nerviosas** (valor para el hombre)

| Tipo de fibra | Función<br>I – IV: según Lloyd y Hunt | Diámetro (µm) | Velocidad de conducción (m/s) |
|---|---|---|---|
| Aα | Eferencias músculo esquelético, aferencias haces musculares (Ia) y órganos de vista (Ib) | 11-16 | 60-80 |
| Aβ | Aferencias mecánicas de la piel (II) | 6-11 | 30-60 |
| Aγ | Eferencias de los haces musculares | 1-6 | 2-30 |
| Aδ | Aferencias cutáneas (temperatura y dolor «rápido») (III) | | |
| B | Aferencias viscerales preganglionares simpáticas | 3 | 3-15 |
| C | Aferencias cutáneas (dolor «lento»); simpáticas posganglionares (IV) | 0,5-1,5 (amielínicas) | 0,25-1,5 |

(Según Erlanger y Gasser)

## Estimulación artificial de las células excitables

Si *se* estimula una célula nerviosa desde el exterior con un estímulo eléctrico, una comente fluye desde el electrodo positivo *(ánodo)* hacia el interior de la neurona y regresa de nuevo hacia el electrodo negativo (cátodo). A nivel del cátodo el nervio se despo/ariza, lo que genera un PA una vez alcanzado el umbral. A nivel clínico se puede medir la velocidad de conducción de un nervio, estimulando un nervio (¡muchas neuronas!) con electrodos cutáneos y determinando el desplazamiento temporal del potencial de acción suma medido en dos puntos distintos (distancia conocida) (normal: 40-70, enfermo: <40 ms"$^1$).

Accidentes eléctricos: si el organismo entra en contacto con un voltaje eléctrico intenso, como la corriente *alterna de baja frecuencia* (red de alumbrado), en una situación de baja resistencia (pies desnudos, bañera), se produce un riesgo para la estimulación cardíaca *(fibrilación cardíaca,* v. 200).

La *corriente continua* actúa como estímulo sólo cuando se enciende o apaga, mientras que la *corriente alterna de alta frecuencia* (>15 kHz) no puede ya despolarizar, por lo que sólo calienta el tejido, efecto útil a nivel terapéutico y base de la diatermia.

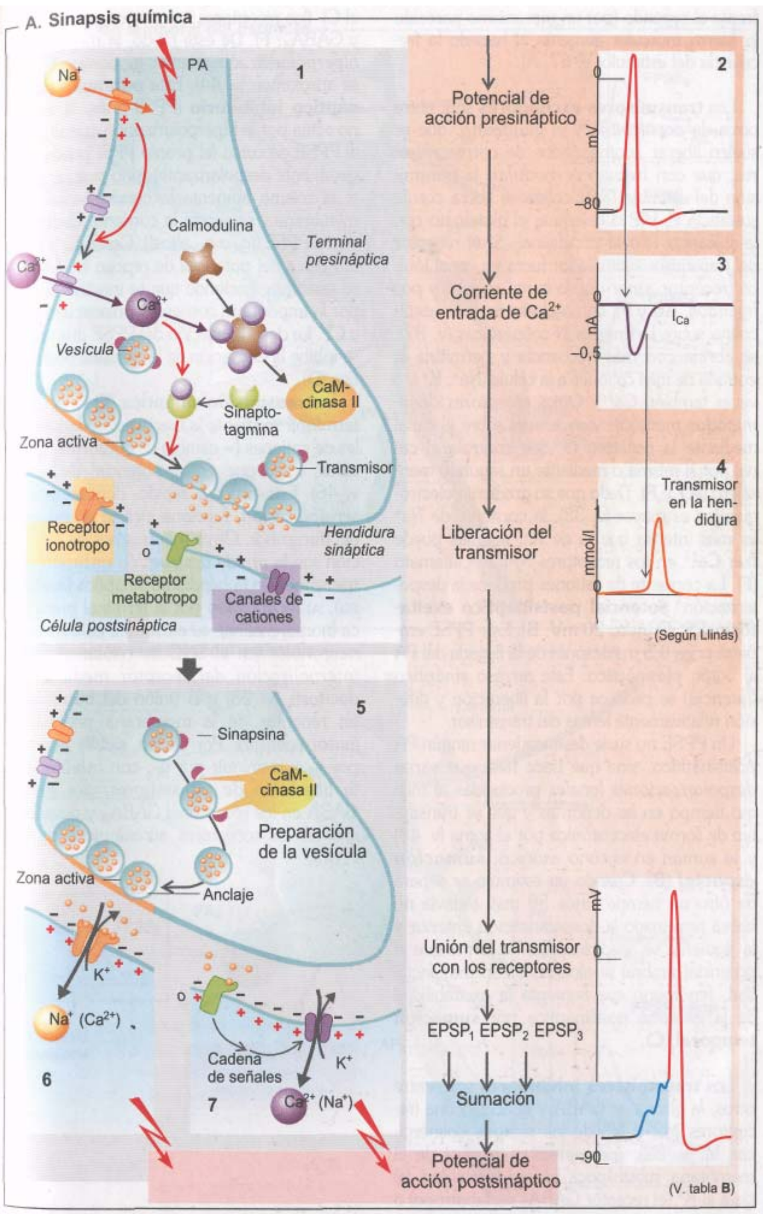
## Transmisión sináptica

Las células nerviosas están unidas entre sí (también les sucede a determinadas células musculares) y con las células sensitivas (células de los sentidos) y electoras (músculos, glándulas) a través de las sinapsis.

Las sinapsis eléctricas son uniones célula-célula directas permeables a los iones a través de canales (conexones) del grupo de las uniones en hendidura (v. 16 y s.). Se encargan, por ejemplo, de la transmisión del estímulo en las células musculares lisas y cardíacas y en parte en la retina y el SNC, así como del acoplamiento de las células epiteliales y gliales.

Las sinapsis **químicas,** en las que la información se transmite a través de una sus-**I** tancia transmisora, (neuro)transmisor, representan no sólo la unión **más** sencilla 1:1, sino también elementos de conexión en el sistema nervioso, que facilitan o inhiben la transmisión de impulsos y de otra información. EnB la sinapsis química el potencial de acción que llega por el axón (PA; Al,2 y v. 48) hac que se libere el transmisor (o más de un transmisor) desde la terminación presináptica de axón; posteriormente éste difunde por la estrecha *hendidura sináptica* (unos 30 nm), para unirse a nivel posisinóptico a los receptores de *la membrana subsináptica* de una neurona o una célula muscular o glandular. El tipo de transmisor y de receptor determina si /Q membrana postsinápiica se *excitará* o se inhibiráH La liberación del transmisor (Al) sel produce mediante la exociíosis *regulada áA* los denominados cuantos de transmisor, que en el caso de la placa motora terminal (v. 56) equivale a unas 7.000 moléculas de acetilcolina. Una parte de la vesícula está anclada ya en la membrana («zona activa») y su contenidc está preparado para la exocitosis. El PA que llega constituye la señal para su liberador (Al,2) y cuanto mayor sea la frecuencia de PA en el axón, más vesículas liberarán su contenido. El PA determina un aumento (oscilante) en *Ia concentración citosólica de* Ca$^{2}$» [Ca$^{2+}$Ij, al aumentar la frecuencia de la apertur de los canales de Ca$^{2+}$ controlados por voltaje presentes en la membrana presináptica (Al,3 y v. 36). El Mg$^{2+}$ extracelular inhibe este mecanismo. El Ca$^{2+}$ se une a la sinaptoíagmino (Al), lo que determina la interacción de la sintoxina y *SNAP-25* de la membrana presináptica con la sinapíobreuma de la membrana del las vesículas y la consiguiente exociíosi (Al,4) de las vesículas ya ancladas (unas 100 por PA). Otras veces el Ca$^{2+}$ activa la proteincinasa II dependiente del Ca$^{2+}$ (CaM-cinasa II, I A5 y v. 36), que activa la enzima sinapsina en la terminal presináptica, gracias a la cual se *anm* clan nuevas vesículas en la zona activa.

La potenciación sináptica. Cuando uní nuevo PA llega a la terminal presináptica después del anterior (frecuencia del PA > 30 Hz) ¡a [Ca$^{2+}$], todavía no habrá recuperado su nivel de reposo (denominado *calcio en reposo)* y IaI nueva elevación del mismo se añade a la ante-l ñor, de forma que la [Ca$^{2+}$]¡ aumenta más trasl el segundo estímulo que tras el primero y se Ii-I bera más transmisor, por lo que se dice que el I primer estímulo ha potenciado la respuesta I


A. Sinapsis química
PA
1
Na+
Ca2+
Calmodulina
Terminal presináptica
Vesícula
Ca2+
CaM-cinasa II
Sinaptotagmina
Zona activa
Transmisor
Receptor ionotropo
Receptor metabotropo
Canales de cationes
Hendidura sináptica
Célula postsináptica
5
Sinapsina
CaM-cinasa II
Preparación de la vesícula
Zona activa
Anclaje
K+
Na+ (Ca2+)
6
Cadena de señales
K+
Ca2+ (Na+)
7
Potencial de acción presináptico
Corriente de entrada de Ca2+
Liberación del transmisor
Unión del transmisor con los receptores
EPSP1 EPSP2 EPSP3
Sumación
Potencial de acción postsináptico
2
0
mV
–80
3
0
nA
–0,5
ICa
4
Transmisor en la hendidura
mmol/l
(Según Llinás)
mV
0
–90
(V. tabla B)

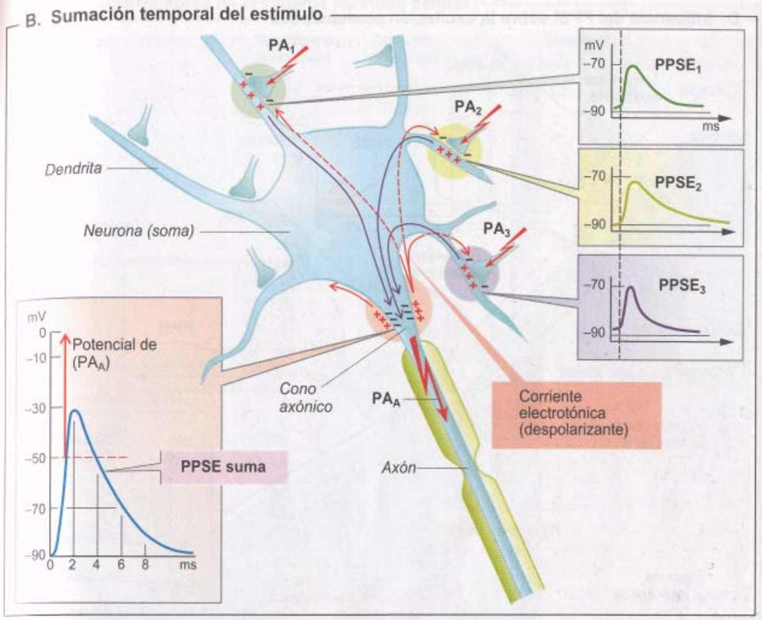
frente al segundo (por un mecanismo parecido la fuerza muscular aumenta al hacerlo Ia frecuencia del estímulo; v. 67, A).

Los transmisores excitadores son, entre otros, la acet//co/¡na y el *glutamato,* que se suelen liberar acompañados de cotransmisores, que con frecuencia *modulan* la transmisión del estímulo (acetilcolina se libera con la sustancia P, VIP o galanina; el glutamato con la sustancia P o la encefaliña). Si el receptor del transmisor estimulador fuera un canal iónico (receptor ¡onoíropo o *canal regulado por I*¡gandes, A6 y F), como el efecto de la acetilcolina sobre la sinapsis N-colinérgicas (v. 82), se abriría con más frecuencia y permitiría la entrada de más cationes a la célula (Na$^+$, K$^+$ y a veces también Ca$^{2+}$). Otros *receptores denominados metabotropos* actúan sobre el canal mediante la *proteína C,* que controla el canal por sí misma o mediante un segundo mensajero (A7 y F). Dado que su gradiente electroquímico es mayor (v. 32), la corriente de Na$^+$ es más intensa que la de K$^+$; además puede fluir Ca$^{2+}$ en los receptores NMDA-glutamato (F). La corriente de cationes produce la despolarización: potencial postsináptico excitatorio (PPSE) (máx. 20 mV; B). Este PPSE empieza unos 0,5 ms después de la llegada del PA al botón presináptico. Este *retraso sinóptico (latericia)* se produce por la liberación y difusión relativamente lentas del transmisor.

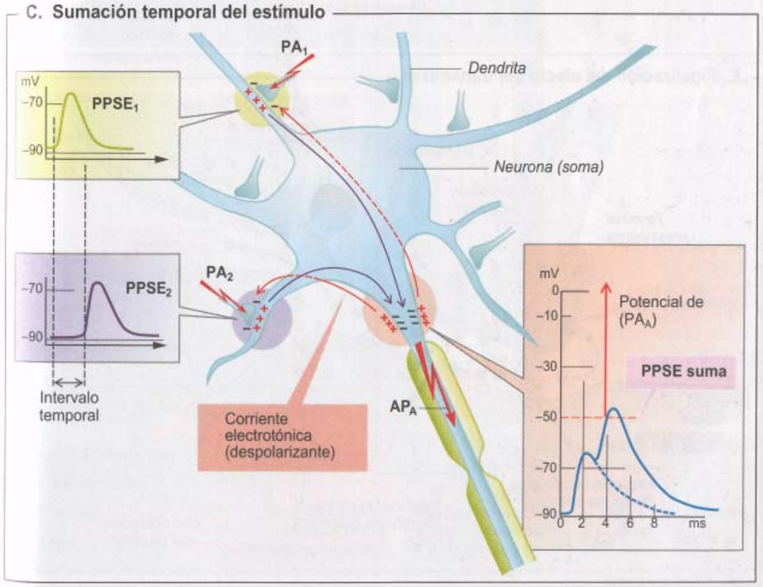
Un PPSE no suele desencadenar ningún PA postsináptico, sino que hace falta que varias despo/arizaciones *locales* producidas al mismo tiempo en las dendritas y que se transmiten de forma electrotónica por el soma (v. 48) y se suman en el cono axónico: *sumación espacial* (B). Cuando un estímulo se separa de otro un tiempo (unos 50 ms), todavía no habrá terminado la despolarización anterior y la siguiente se añadirá a ella, de forma que el potencial umbral se alcanzará con más facilidad, fenómeno que aumenta la excitabilidad de la neurona postsináptica por sumación temporal (C).

Los transmisores inhibidores son, entre otros, la glicina, el GABA y la acetilcolina (receptores M2 y M3 de las sinapsis colinérgicas M; v. 82), que aumentan a nivel de la membrana subsináptica la conductividad (g) para el K$^+$ (el receptor GABA$_B$ metabotropo) o el Ch (los receptores ionotropos para la glicirB y GABA$_A$; F). De este modo, la membrana sfl h/perpo/ariza al aumentar $g_K$ porque $E_m$ y RB se aproximan (v. 44). Este potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) (máx. 4 mV; D) no actúa por la hiperpolarización que se opon· al PPSE en curso (el propio PPSI puede ser · geramente despolarizante), sino porque duraJH te el mismo aumenta la conductividad de *ïΛ* membrana y se acorta la corriente electrotónH ca del PPSE (¡$g_K$o $g_{cl}$ altos!). Como $E_K$ y $E_{Cl}$ es· tan cerca del potencial de reposo (v. 44), éste se estabiliza, haciendo que se inactive el PPSE por la importante corriente cortocircuito de Kβ y Cl~. La despolarización del PPSE disminuye· se inhibe la excitación de la neurona postsinárj· tica (D).

La transmisión sináptica (E) se puede in-j terrumpir mediante la inactivación de los canales de cationes (= cambio de conformación de· canal, igual que en el potencial de accic^B v. 46). Este proceso rápido, denominado desensibi/ización, funciona incluso en presencia del transmisor. Otros mecanismos de interrun· ción son la *rápida destrucción enzimática* del transmisor en la hendidura sináptica (acetilco· na), su *recaptación* por la terminal presináptica (noradrenalina), su entrada a *células extra* neurona/es (en el SNC las células guales), 1; iníernalización *del receptor mediante en docitosis* (v. 28) y la unión del transmisor í un receptor de la membrana presinápticj *(autorreceptor).* Por último, puede aumen· por $g_K$ y disminuir por $g_{Ca}$ con *inhibición* d< *Ia liberación de transmisores,* por ejempl GABA en los receptores GABA$_B$ y noradrena lina en los receptores adrenérgicos ($X_2$ (F j v. 86).

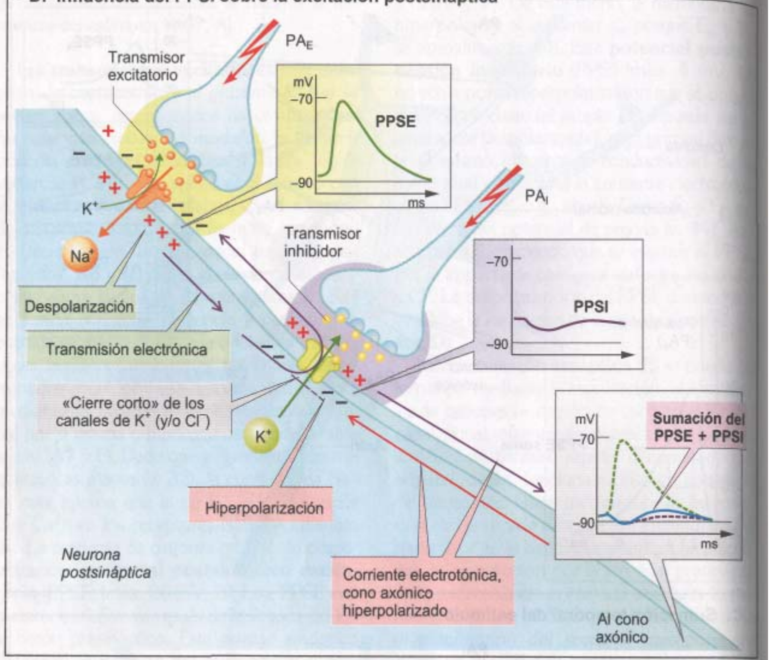


B. Sumación temporal del estímulo

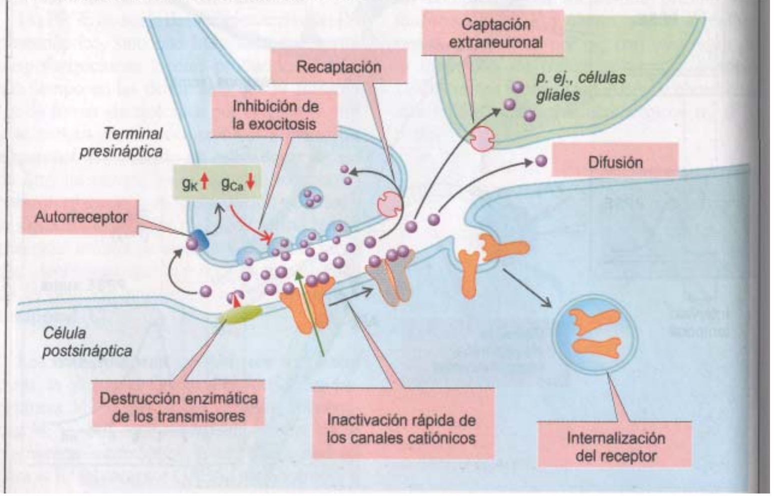


C. Sumación temporal del estímulo

## D. Influencia del PPSI sobre la excitación postsináptica


PA$_E$
Transmisor excitatorio
mV
–70
PPSE
–90
ms
+
–
K$^+$
Na$^+$
PA$_I$
Transmisor inhibidor
–70
PPSI
–90
Despolarización
Transmisión electrónica
«Cierre corto» de los canales de K$^+$ (y/o Cl$^-$)
K$^+$
mV
–70
Sumación del PPSE + PPSI
–90
ms
Hiperpolarización
Neurona postsináptica
Corriente electrotónica, cono axónico hiperpolarizado
Al cono axónico

## E. Finalización del efecto del transmisor

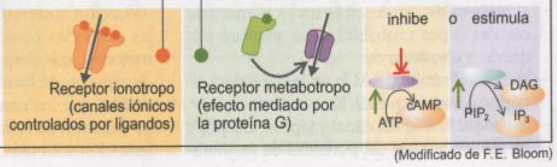

Captación extraneuronal
Recaptación
p. ej., células gliales
Inhibición de la exocitosis
Terminal presináptica
Difusión
g$_K$ ↑ g$_{Ca}$ ↓
Autorreceptor
Célula postsináptica
Destrucción enzimática de los transmisores
Inactivación rápida de los canales catiónicos
Internalización del receptor

---

## F. Neurotransmisores en el sistema nervioso central

| Transmisor | Subtipos de receptores | Tipos de receptores | | Efecto | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Conductividad iones | | | | Segundo mensajero | |
| | | | | Na$^+$ | K$^+$ | Ca$^{2+}$ | Cl$^-$ | cAMP | IP$_3$/DAG |
| Acetilcolina | nicotínico; | ● | | ↑ | ↑ | ↑ | | | |
| | muscarínico: M1, | | ● | | | | | | ↑ |
| | M2, M3 | | ● | | ↑ | | | ↓ | |
| ADH (= vasopresina) | V1 | | ● | | | | | | ↑ |
| | V2 | | ● | | | | | ↑ | |
| CCK (= colecistocinina) | CCK$_{A–B}$ | | ● | | | | | | ↑ |
| Dopamina | D1, D5 | | ● | | | | | ↑ | |
| | D2 | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| GABA (= ácido γ-aminobutírico) | GABA$_A$, GABA$_C$ | ● | | | | | ↑ | | |
| | GABA$_B$ | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| Glutamato (aspartato) | AMPA | ● | | ↑ | ↑ | | | | |
| | Kainat | ● | | ↑ | ↑ | | | | |
| | NMDA | ● | | ↑ | ↑ | ↑ | | | |
| | m-GLU | | ● | | | | | ↓ | ↑ |
| Glicina | – | ● | | | | | ↑ | | |
| Histamina | H$_1$ | | ● | | | | | | ↑ |
| | H$_2$ | | ● | | | | | ↑ | |
| Neurotensina | – | | ● | | | | | ↓ | ↑ |
| Noradrenalina, adrenalina | α$_{1(A–D)}$ | | ● | | ↑ | | | | ↑ |
| | α$_{2(A–C)}$ | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| | β$_{1–3}$ | | ● | | | | | ↑ | |
| NPY (= neuropéptido Y) | Y1–2 | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| Péptidos opiáceos | μ, δ, κ | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| Oxitocina | – | | ● | | | | | | ↑ |
| Purina | P$_1$: A$_1$ | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| | A$_{2a}$ | | ● | | | | | ↑ | |
| | P$_{2X}$ | ● | | ↑ | ↑ | ↑ | | | |
| | P$_{2Y}$ | | ● | | | | | | ↑ |
| Serotonina (= 5-hidroxitriptamina) | 5-HT$_1$ | | ● | | ↓ | | | ↓ | |
| | 5-HT$_2$ | | ● | | | | | | ↑ |
| | 5-HT$_3$ | ● | | ↑ | ↑ | | | | |
| | 5-HT$_{4–7}$ | | ● | | | | | ↑ | |
| Somatostatina (= SIH) | SRIF | | ● | | ↑ | ↓ | | ↓ | |
| Taquicinina | NK1–3 | | ● | | | | | | ↑ |

- Aminoácidos
- Catecolaminas
- Péptidos
- Otros


inhibe
o
estimula
ATP
cAMP
PIP$_2$
DAG
IP$_3$

Receptor ionotropo (canales iónicos controlados por ligandos)

Receptor metabotropo (efecto mediado por la proteína G)

(Modificado de F.E. Bloom)

## Placa motora terminal

La transmisión *de* los estímulos desde el axón motor a las fibras musculares se produce en la placa motora terminal (PMT: A). una sinapsis química (v. 50 y ss.). El transmisor es la acetil**colina** (ACh, v. 82). que se liga a un receptor colinérgico de tipo N(icotínico) en la membrana subsináptica de la célula muscular (= sarcolema) (A3) Los receptores **colinérgicos** N son ionotropos, es decir, son también canales iónicos (A4). El receptor colinérgico de tipo N de la placa motora (tipo $N_M$) está constituido por 5 unidades. 2a y 1 β. yy δ. de las que cada una posee 4 hélices a transmembrana (v. 14).

Cuando una molécula de ACh se une a las dos subunidades α del receptor colinérgico N. se abre el canal (Bl) durante un período corto de 1 ms como media. A diferencia de los canales de Na- controlados por voltaje, la probabilidad de apertura $p_a$ del receptor de ACh no aumenta por la despolarización, sino por la concentración de ACh en la hendidura (v. 50 y ss.).

El canal es *especifico para cationes* ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$). es decir, con un potencial de acción de -90 mV determina una corriente de entrada de $Na^+$ y otra de salida de $K^+$ (sustancialmente menor) (v. 32 y ss. y 44) y la consiguiente despolarización: potencial de **la placa** terminal **(PPT).**

La *corriente de un cana! aislado* de 2.7 pA (Bl) se suma hasta formar la *corriente en miniatura de Ia placa terminal* de algunos nA. cuando se vacia de forma espontánea una vesícula (= 1 cuanto de ACh) y se activan miles de receptores colinérgicos N (B2). Ésta no sirve para desencadenar un potencial de acción (PA) postsináptico. que aparece en un PA motoaxonal cuando se vacían cientos de dichas vesículas y se abren unos 200.000 canales al mismo tiempo: corriente de la **placa** terminal inducida **por** nervios **($Ip_7$)** de unos 400 nA (B3).

**La** corriente de **la placa** terminal $1_{PT}$ depende de:

- el numero de canales abiertos (= número de canales η por probabilidad de apertura pj. donde $p_a$ depende de
- la concentración de ACh en la hendidura sináptica (hasta 1 mmol/1).
- la conductividad del canal γ (aprox. 30 pS) y
- en menor medida del potencial de membrana $E_m$. ya que la fuerza de tracción electric· ($E_m$ - $E_{Na\ K}$: v. 32 y ss.) disminuye cuando M es menos negativo.

$E_{Na\ K}$ representa el «potencial de equilibrio conjuB to» para el Na* y el K* y vale O mV. También se úΛ nomina *potencial de retorno,* porque determina la di rección de $I_{PT}$ (= $I_{Na}$ + $I_K$). que en presencia de un E· negativo fluye en un sentido (corriente de entraij· de Na* > corriente de salida del K*) y se inviene cuando $E_m$ > O (corriente de salida de $K^-$ > corrie^B de entrada de Na*). Resulta, por tanto:

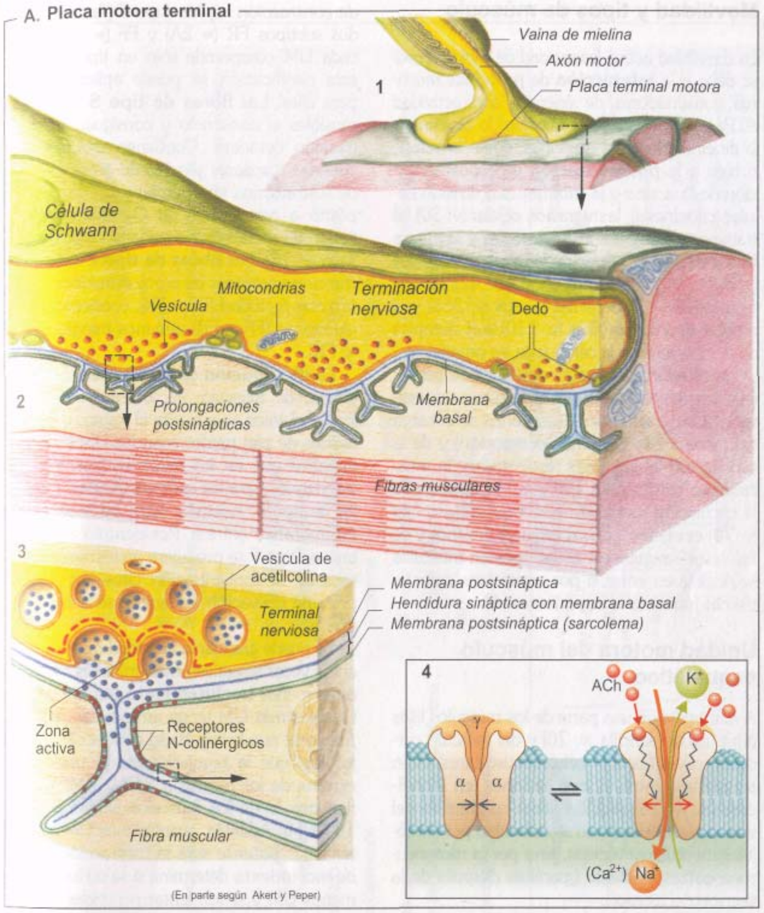
$$I_{PT} = n\text{-}p_a\text{-}v\text{-}(E_m\text{-}E_{NaK})[A] \qquad [21]$$

El PPT inducido por nervios en el múscJH esquelético es mucho mayor (¡despolarizad· de unos 70 mV!) que el PPSR (menos nfl v. 50 y ss.). de forma que los PA de los axorB motores superan el umbral. El PPSE se extie de por mecanismo elecíroíónico por el sar· lema vecino, donde se producen PA por los cana/es *de* Na* contro/ados por *voltaje* y se g· ñera la contracción muscular

La transmisión sinápüca se interrumpe pfl que la ACh de la hendidura sináptica: 1) se degrada con rapidez por la aceíiícoíinest^B sa de la membrana basal subsináptica y 2) JH *funde* fuera de la misma (v. 82).

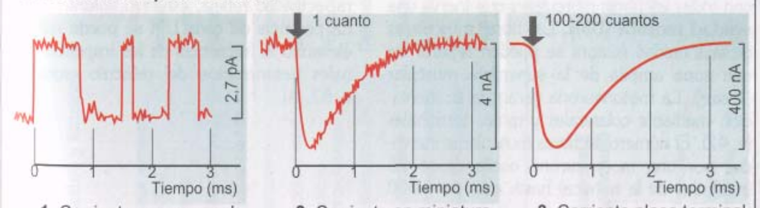
La PMT puede bloquearse con tóxicos **I fármacos,** con la consiguiente debilidad muscular **y** parálisis. Por ejemplo, **la** toxiBJ botulinica inhibe **el** vaciamiento de las vesícuH **y** el veneno de la cobra α-bungarotoxina bloquea la apertura de los canales. En las cirugíe se emplean sustancias parecidas al curaiB como (+)-tubocurarina para conseguir **la** relajación **muscular.** Estas sustancias desplazan la ACh de sus sitios de unión (inhibición compe·*tiva).* careciendo por sí solas de *efecto* desp^B *rizador.* Esta inhibición se puede evitar (Bl inhibidores de Ia co/inesíerasa. como la neojHJ tigmina (decurarización). Aumentan la concg· tración de ACh en la hendidura, por lo que *m* puede volver a desplazar el curare. Si los inhil dores de la colinesterasa llegan a una sinapsis i tacta. el aumento permanente de Ia concena ción de ACh produce una parálisis por desp*larización sostenida.* Este efecto lo comparl las sustancias parecidas a la ACh (como siw metonio). que despolarizan como la ACh, pa disminuyen de forma más lenta. La parálisis debe a que los canales de $Na^+$ del sarcolei se inactivan de forma prolongada por la desa larización sostenida de la PMT (v. 46).

A. Placa motora terminal



(En parte según Akert y Peper)

B. Corriente de placa terminal



1 Corriente por un canal

2 Corriente en miniatura de placa motora

3 Corriente placa terminal inducida por nervios

[Según Neher y Sakmann (1), según Peper y Mitarb. (2)]

## Movilidad y tipos de músculo

La movilidad activa (capacidad de movimiento) se debe a la interacción de proteínas motoras consumidoras de energía (con actividad ATPasa), es decir, de la miosina, la cinesina o la dineína con otras proteínas, como la activa, o bien a la polimerización y despolimerización de la actina y la *tubulina.* La división celular (citocinesis), la migración celular (v. 30), el transporte intracelular de vesículas y la citosis (v. 12 y s.), la movilidad de los espermatozoides (v. 306 y s.), el transporte axonal (v. 42), la electromovilidad de las células pilosas (v. 366) y el movimiento de los cilios (v. 110) son ejemplos de la movilidad de la célula y de las organelas.

La **musculatura** está constituida de células que pueden acortarse en respuesta a un estímulo. La musculatura esquelética se encarga del movimiento corporal (locomoción) **y** de la convección de los gases respiratorios, la musculatura cardíaca (v. 190 **y ss.)** se encarga de la circulación sanguínea **y** la musculatura lisa (v. **70)** es el motor de los órganos internos **y** de los vasos sanguíneos. Estos tipos de músculos se distinguen entre **sí** por numerosas características funcionales importantes (A).

## Unidad motora del músculo esquelético

**A** diferencia de una parte de los músculos lisos (tipo unidad sencilla, v. **70) y** del músculo cardíaco, cuyas fibras **(=** células musculares) están acopladas entre **sí** con uniones en hendidura (A, v. 16 **y** s.), las fibras contráctiles del músculo esquelético no se estimulan por **las** células musculares vecinas, sino por la motoneurona correspondiente (¡parálisis después de la sección del nervio!).

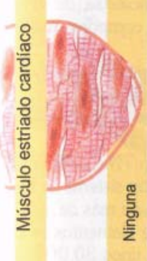
Una motoneurona concreta constituye junto con todas las fibras musculares que inerva una unidad motora **(UM).** Las fibras musculares de una unidad motora se pueden repartir en una zona amplia de la superficie muscular (1 $cm^2$). La motoneurona garantiza su inervación mediante colaterales **y** ramas terminales (v. 42). El número de fibras musculares inervadas por una motoneurona oscila desde 25 (músculos de **la** mímica) hasta más de 1.000 (músculo temporal).

Se distinguen tres tipos de **fibras musculares:** de contracción lenta (tipo S *¡stow] o 1)* y de contracción rápida *(tipo F [fast] o 2),* con dos subtipos FR (= 2A) y FF (= 2B). CorM cada UM comprende sólo un tipo de fibreB esta clasificación se puede aplicar también para ellas. Las fibras de tipo S son mene sensibles al cansancio y consiguen una coH tracción duradera. Contienen muchas mitfl condrias, capilares y gotas de grasa (depósito de sustrato rico en energía) y mioglobina (depósito a corto plazo de $O_2$) (fibras rojas· tienen un metabolismo oxidativo muy desar· liado (v. 72). Las fibras de tipo F sufren contracciones rápidas de corta duración, se agotan con *facilidad* (FF > FR), contienen muc· glucógeno (FF > FR) y menos mioglobina (FF <FR).

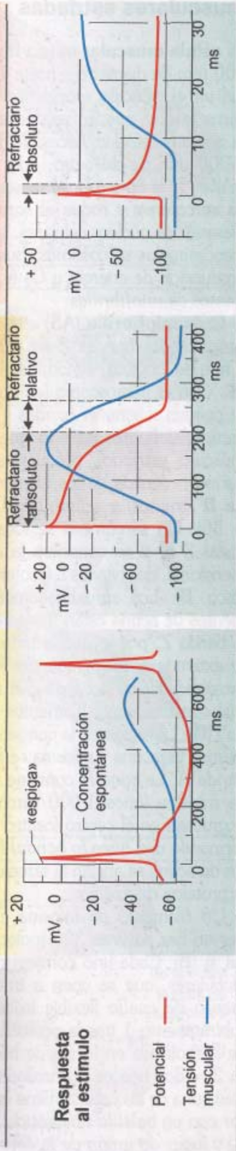
La distribución de las fibras cambia según el'tipo de músculo: en los músculos «rojos· (como el soleo, que realiza el trabajo de mantenernos de pie) predominan las UM de tipo S, mientras que en los «blancos» (como el gastrocnemio, para las carreras rápidas) lo hacen las de tipo F. Además, estos tipos se pueden *intercambiar entre* sí. Por ejemplo, si en las· bras de tipo F se produjera un incremento crónico de la concentración citosólica de CaM por una activación sostenida, se volverían de tipo S.

Se puede graduar la actividad muscular, porque a veces se activan más unidades motoras y otras menos (reclutamiento distinto de U· Cuantas más UM tenga un músculo, con más *fineza* se puede regular su contracción, Io que justifica que la regulación de la musculatura externa de los ojos (con 2.000 UM) sea más fina que la de los músculos lumbricales (con 100 UM). Además, cuantas más UM se *KiM* ten, más *potente* será la contracción. El íipo de mouimiento determina si se reclutan maso menos UM y si son lentas o rápidas (delicado o grosero, contracción intermitente o duradera, actividad refleja, esfuerzo voluntario, et· La potencia de cada UM se puede aumentar elevando la frecuencia de los impulsos neuronales (tetanización del músculo esquelético, v. 67, A).

### A. Estructura y función del músculo cardíaco, esquelético y liso

| Estructura y función | Músculo liso | Músculo estriado cardíaco  | Músculo estriado esquelético |
|---|---|---|---|
| Placa terminal motora | Ninguna | Ninguna | Sí |
| Fibras | Fusiformes cortas (máx. 0,2 mm) | Ramificadas | Cilíndricas, largas (máx. 15 cm) |
| Mitocondrias | Pocas | Muchas | Pocas (depende del tipo de músculo) |
| Núcleos célul./fibras | 1 | 1 | Muchos |
| Sarcómero | Ninguno | Sí, longitud máx. 2,6 μm | Sí, longitud máx. 3,65 μm |
| Acoplam. eléctrico | Unidad (tipo unidad sencilla) | Sí (sincitio funcional) | No |
| Retículo sarcoplásmico | Poco desarrollado | Moderadamente desarrollado | Muy desarrollado |
| «Interruptor» $Ca^{2+}$ | Calmodulina/caldesmón | Troponina | Troponina |
| Marcapasos | Actividad rítmica espontánea ($1s^{-1}$–$1h^{-1}$) | Sí (nodo sinusal a $1s^{-1}$) | No (necesita estímulo nervioso) |
| Respuesta excitac. | Modificación del tono o la frecuencia del ritmo | «Todo o nada» | Graduable |
| Capacidad tetanizar | Sí | No | Sí |
| Trabajo | La curva potencia/longitud es variable | En la pendiente de la curva potencia/longitud (v. **2.15, E**) | En el máximo de la curva potencia/longitud (v. **2.15, E**) |

**Respuesta al estímulo**



## Aparato contráctil de las fibras musculares estriadas

La **célula muscular** *es* una fibra (A2) *de* 10-100 mm *de* diámetro y hasta 15 cm de longitud en el músculo esquelético (las «fibras» de carne que se pueden reconocer a simple vista son en realidad *haces de fibras de* 100-1.000 mm de diámetro; Al). La membrana celular de la fibra (célula) muscular se denomina *sarcolema y rodea* al *sarcoplasma* (citoplasma), los núcleos celulares, las mitocondrias (denominadas sarcosomas), sustancias para la producción de energía u $O_2$ (v. 72) y algunos cientos de *miofibríltas.*

Cada miofibrilla (A3) está dividida por las denominadas bandas Z en unidades de unos 2 mm de longitud, denominadas **sarcómeros** (B). Con el microscopio (en dos dimensiones) se pueden reconocer bandas y líneas claras y oscuras definidas (por lo que se denomina *músculo* estriado), producidas por la distribución ordenada de los filamentos de **miosina II** (gruesos) y acuna (finos) (B, miosina I, v. 30). Un sarcómero se localiza entre dos líneas Z o, si se considera la estructura tridimensional, dos bandas Z (proteína en forma de disco, B). Los aproximadamente 2.000 filamentos de actina están fijados en el centro de la banda Z, por lo que la mitad de la cadena se extiende a dos sarcómeros vecinos. En las proximidades de la banda Z el sarcómero sólo está constituido por filamentos de actina: banda / (B). La región en la que se solapan los filamentos de actina y miosina se reconoce como banda A. La zona H contiene sólo filamentos de miosina (unos 1.000/sarcómero), que se engruesan en el centro (centro del sarcómero) formando una *línea (o banda) M.* Los filamentos de actina se anclan al sarcolema a través de la proteína *distrofina.*

Un filamento de miosina está constituido por un haz de unas 300 moléculas de miosina **II** (B). Cada uno comprende dos cabezas globulares, que se unen a través de un segmento de *cuello* flexible (cabeza + cuello = subfragmento 1 tras la proteólisis) con la cola de la molécula en forma de hilo (subfragmento 2 = dos hélices α enrolladas entre sí) (C). Cada una de las cabezas tiene un dominio motor con un *bolsillo nucleótido* (ATP o ADP + PJ) y *lugar de unión de la actina.* En el cuello de esta molécula pesada (220 kDa) se unen dos cadenas de proteínas ligeras *(cadena* /¡gera), una reguladora (20 kDa) y otra esencial (17 kDa). Las modificaciones conformadonales del segmento cabeza-cuello permiten *}* que la cabeza «bascule» durante su interacción con la actina (des/izamiento de /¡/amentos· v. 62).

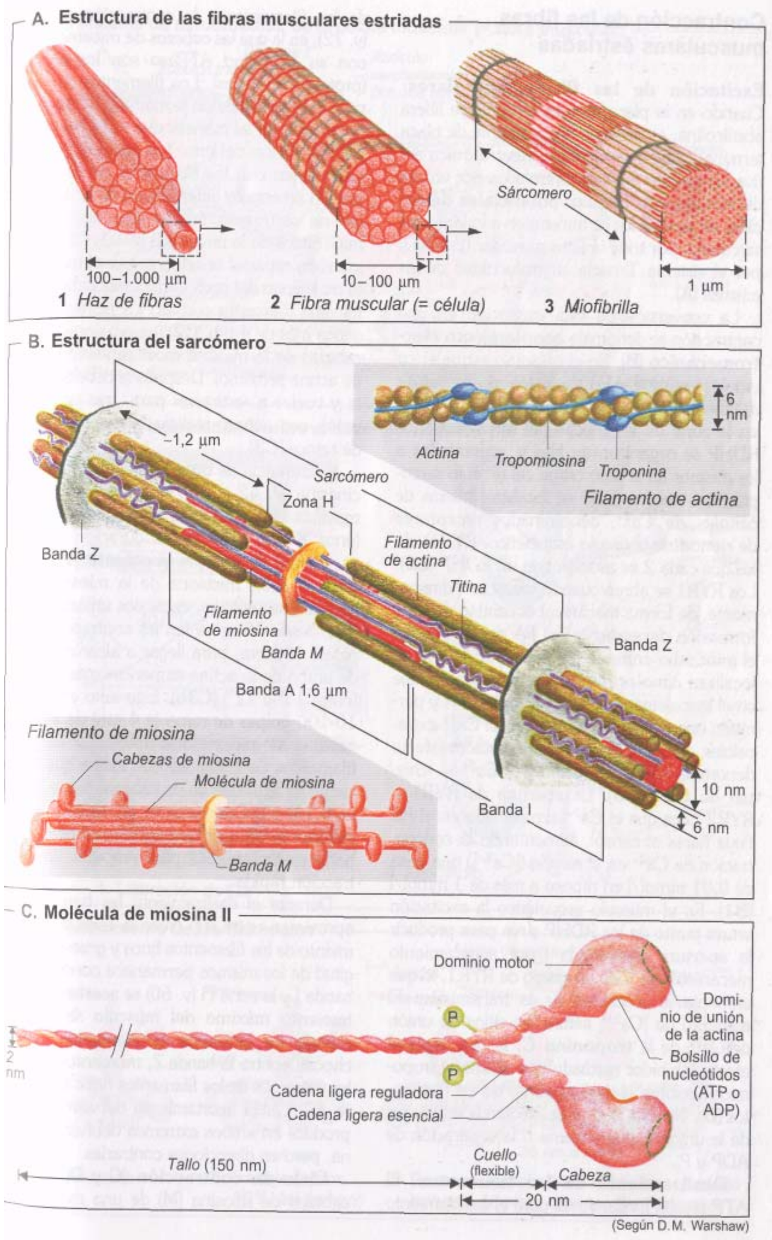
La actina es una molécula proteica globulae (actina G) y 400 forman un polímero en forr· de cordón, la actina F. Dos protofilamentos ene (rentados entre sí constituyen el filamento de actina (B), que se coloca por la larga proteínj· *nebulina.*

Enlace término-terminal: en la molécula d< tropomiosina (40 nm) están confinados lo filamentos de actina, de forma que cada 40 ni] se ancla a ellos una molécula de troponina (B). La troponina se compone de tres unidades:

- TN-C tiene en su extremo amino dos sitio de unión reguladores para el $Ca^{2+}$.
- TN-I impide en reposo el deslizamiento di los filamentos (v. 62).
- TN-T interacciona con TN-C, TN-I y actina.

El sarcómero contiene otro sistema de filamerj tos (B), la proteína fitina de más de 1.000 ni de longitud en forma de filamentos (= conedtina). Esta proteína con unos 30.000 aminqB ácidos (M > 3.000 kDa) representa la caB na polipeptídica más larga conocida y cortituye un 10% de la masa muscular. La titina se ancla en su extremo carboxilo a la banda B y en su extremo amino a la banda Z (funcióiM v. 66).

En muchos puntos el sarcolema es cruzada por unos tubos verticales a las fibrillas musculares: los túbulos transversales o sistema T (v. 63, A). El retículo endoplásmico (v. 10 y sil también está muy desarrollado en la célula muscular y se denomina *retículo* sarcopíósr™ co **(RS)** (v. 63, A). Constituye cámaras cerradas (sin conexión con el espacio intra ni extracelular), que se distribuyen a lo largo de las fibrillas musculares: túbulos longitudinales (v. 63, **AM** Su desarrollo es mayor en el músculo esqueltico que en el miocardio **y** representa un resévorio para los iones $Ca^{2+}$. **El** sistema T se localiza en proximidad entre los extremos de do· túbulos longitudinales (tríada; **v.** 63, **A,** B).


A. Estructura de las fibras musculares estriadas
Sárcomero
100–1.000 µm
10–100 µm
1 µm
1 Haz de fibras
2 Fibra muscular (= célula)
3 Miofibrilla
B. Estructura del sarcómero
6 nm
Actina
Tropomiosina
Troponina
Filamento de actina
–1,2 µm
Sarcómero
Zona H
Banda Z
Filamento de actina
Titina
Filamento de miosina
Banda M
Banda Z
Banda A 1,6 µm
Filamento de miosina
Cabezas de miosina
Molécula de miosina
Banda M
10 nm
Banda I
6 nm
C. Molécula de miosina II
Dominio motor
Dominio de unión de la actina
P
P
2 nm
Bolsillo de nucleótidos (ATP o ADP)
Cadena ligera reguladora
Cadena ligera esencial
Cuello (flexible)
Tallo (150 nm)
Cabeza
20 nm
(Según D.M. Warshaw)

## Contracción de las fibras musculares estriadas

**Excitación de las** fibras **musculares:** Cuando *en* la placa motora terminal se libera acetilcolina, se produce una corriente de placa terminal, cuya diseminación e/ectrotónica activa los canales de Na$^+$ controlados por voltaje del sarcolema (v. 56). Los potenciales **de** acción así generados se transmiten a lo largo del sarcolema por toda la fibra muscular (2 m/s) y por el sistema T hacia la profundidad de las mismas (A).

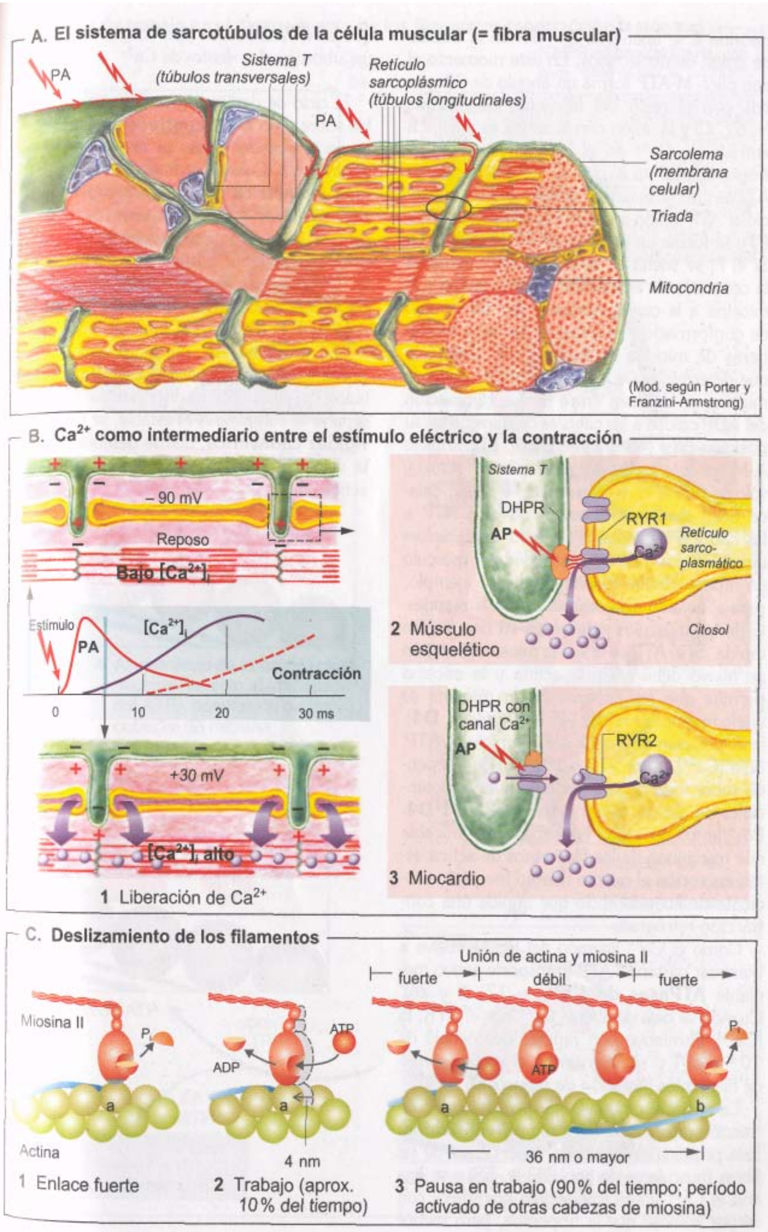
La conversión de esta excitación en una contracción se denomina acoplamiento electromecánico (B). En el músculo *esquelético empieza* porque el PA excita los *receptores de* dihidropiridina sensibles a *voltaje* (RDHP) en la zona de las tríadas del sarcolema. Los RDHP se organizan en filas y, enfrentados a los mismos en la membrana del retículo sarcoplásmico vecino (RS), se localizan hileras de canales *de* Ca$^{2+}$, denominados receptores de rianodina (músculo esquelético: RYRl), de los que cada 2 se asocian con un RDHP (B2). Los RYRl se abren cuando «detectan» directamente (de forma mecánica) el cambio de conformación dependiente del PA del RDHP. En el miocardio enfrente del segmento RDHP se localizan canales de Ca$^{2+}$ sensibles al voltaje en el sarcolema, que se abren por el PA y permiten una corriente de entrada del Ca$^{2+}$ extracelular, que abre los RYR2 miocárdicos (efecto denominado *efecto gatillo del* Ca$^{2+}$ = «chispa» de Ca$^{2+}$, B3). La apertura de RYRl o RYR2 hace que el Ca$^{2+}$ almacenado en el RS fluya hacia el citosol, aumentando la concentración de Ca$^{2+}$ en el mismo ([Ca$^{2+}$]¡) que pasa de 0,01 mmol/1 en reposo a más de 1 mmol/1 (Bl). En el músculo esquelético la excitación en un punto de los RDHP sirve para producir la apertura coordinada (¿por acoplamiento mecánico?) de todo un grupo de RYRl, lo que aumenta la seguridad de la transmisión. El aumento de [Ca$^{2+}$]¡ satura los sitios de unión de Ca$^{2+}$ de la troponina C, lo que anula el efecto inhibidor mediado por ella de la tropomiosina sobre el deslizamiento de los filamentos (D). No está claro si se afectan la inhibición de la unión actina-miosina o la separación de ADP y P¡,

Deslizamiento de **los** filamentos. El **ATP** resulta fundamental para el deslizamiento de los filamentos y la contracción muscular (v. 72), en la que las cabezas de miosina (v. 6(J) con su actiuidad ATPasa son los motores (proteínas motoras). Los filamentos de miosj. na II y de actina de un sarcómero (v. 60) están ordenados de tal manera que se pueden deslizar uno dentro del otro. Las cabezas de miosi. na se unen con los filamentos de actina *Í<M* mando un ángulo determinado (Cl). Un *caM bio de conformación* del sitio de unión B nucleótidos de la miosina 11 (v. 61, C), cuya dimensión espacial se refuerza por el movimiento de la zona del cuello, «dobla» la cabeza de Ia miosina y arrastra consigo los filamentos delgados más de 4 nm (C2) (en ocasiones las dos cabezas de la miosina movilizan un filamento de actina próximo). Después la cabeza se suelta y vuelve a «estirarse» para, tras una nueva unión con actina, realizar el siguiente «golpe de remo» (C3).

A diferencia de otras proteínas motoras, la cinesina (v. 42 y 58), que con dos cabezas moviliza el microtúbulo «mano sobre mano· (unos 8 nm) (50% de la duración del ciclo es «tiempo de trabajo»: «cociente de actividad» = 0,5), fracciona de la miosina 11 del músculo esquelético, entre dos uniones de actina, desde 36 nm a (en las contracciones rápidas) 400 nm, para llegar a alcanzar el sitio de unión de la actina «superior» más próximo (entre 10° y 12°) (C3b). Este salto exige unos 10-100 golpes de remo (a 4 nm) de las otras cabezas de miosina que trabajan sobre estos filamentos de actina, lo que indica que el cociente de actividad de las cabezas de miosina D es 0,1-0,01. Este «reparto del trabajo» de las cabezas de miosina también garantiza que una parte esté preparada para empezar una contracción rápida.

Durante el deslizamiento las bandas Z · aproximan entre sí y crece la zona de solapamiento de los filamentos finos y gruesos (la longitud de los mismos permanece constante). La banda I y la zona H (v. 60) se acortan. El acortamiento máximo del músculo se produce cuando los extremos de filamentos gruesos chocan contra la banda Z, momento en el que los extremos de los filamentos finos se solapan (v. 67, C). El acortamiento del sarcómero· produce en ambos extremos del haz de mic· na, pero en direcciones contrarias.

**Ciclo** de contracción (C **y D).** Las o· cabezas de miosina **(M)** de una molécula ·



A. El sistema de sarcotúbulos de la célula muscular (= fibra muscular)

PA
Sistema T
(túbulos transversales)
Retículo
sarcoplásmico
(túbulos longitudinales)
PA
Sarcolema
(membrana
celular)
Tríada
Mitocondria

(Mod. según Porter y Franzini-Armstrong)

B. Ca$^{2+}$ como intermediario entre el estímulo eléctrico y la contracción

+
–
– 90 mV
Reposo
Bajo [Ca2+]i
Estímulo
PA
[Ca2+]i
Contracción
0
10
20
30 ms
+30 mV
[Ca2+]i alto
1 Liberación de Ca2+
Sistema T
DHPR
AP
RYR1
Ca2+
Retículo
sarco-
plasmático
Citosol
2 Músculo
esquelético
DHPR con
canal Ca2+
AP
RYR2
Ca2+
3 Miocardio

C. Deslizamiento de los filamentos

Unión de actina y miosina II
fuerte
débil
fuerte
Miosina II
Pi
ADP
ATP
ATP
Pi
a
a
a
b
Actina
4 nm
36 nm o mayor
1 Enlace fuerte
2 Trabajo (aprox. 10% del tiempo)
3 Pausa en trabajo (90% del tiempo; período activado de otras cabezas de miosina)

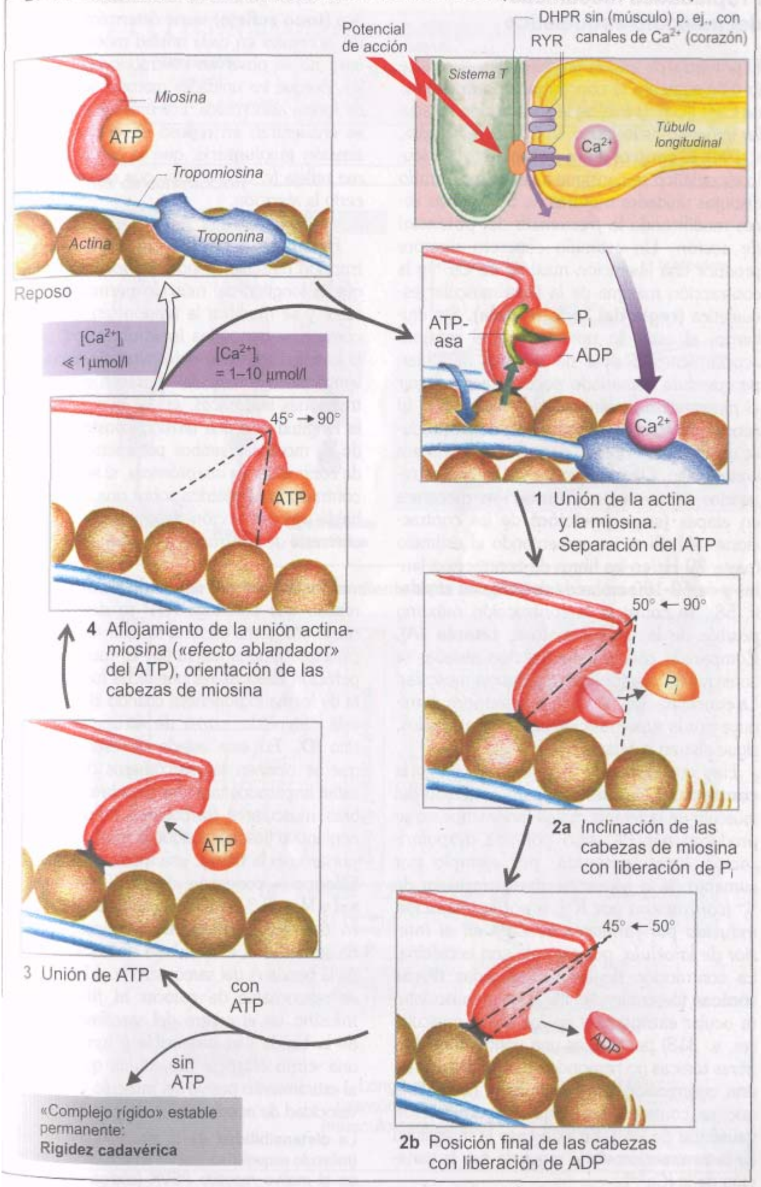
miosina II se unen con un ATP en el bolsillo de unión de nucleótidos. En este momento el complejo M-ATP forma un ángulo de 90 grados con el resto del filamento de miosina (v. 61, C) y la unión con la actina es débil. La entrada de $Ca^{2+}$ en el complejo troponina-tropomiosina hace que íα aciina actíue *Ia ATPasa de la* miosina. de forma que se disocia el ATP ligado a la miosina (ATP -» ADP + $P_I$) y se forma un complejo A-M-ADP-P¡ (Dl). Si el $P_I$ se suelta de este complejo, aumenta la constante de asociación entre Ia actina y la miosina a la cuarta potencia por un cambio de conformación (unión más fuerte) y las cabezas de miosina se inclinan 40° (D2a). lo que determina que los filamentos de actina y miosina se deslicen entre sí. La eliminación del ADP coloca a las cabezas de miosina en su posición final (45 grados: D2b). El complejo A-M restante es estable *(«complejo rígido»)* y sólo se puede convertir de nuevo en un enlace débil mediante la unión de otro ATP a las cabezas de miosina *(«efecto debilitador» del ATP).* La fácil distensibilidad del músculo en reposo resulta fundamental, por ejemplo, para el llenado del corazón y para la respuesta de los músculos extensores en una flexión rápida. Si el ATP se une a la miosina, la unión de nuevo débil entre la actina y la miosina permite que las cabezas de *Ia* miosina se *vuelvan a poner rectas* (45 a 90 grados, D4), la disposición adecuada del complejo M-ATP. Si la [$Ca^{2+}$], fuera >1Q-$^6$ mol/1, lo que depende sobre todo de la llegada de nuevos potenciales de acción, se renueva el ciclo D1-D4. Por tanto, no todas las cabezas de miosina que fraccionan de los filamentos de actina están en acción al mismo tiempo (pequeño «cociente de actividad»), lo que impide una contracción retrógrada.

Como el $Ca^{2+}$ liberado del **RS** se vuelve a bombear gastando ATP (transporte activo mediante **ATPasas de** $Ca^{2+}$; v. 17, **A y 26).** Cuando se deja de liberar $Ca^{2+}$ por el RYR, la [$Ca^{2+}$], disminuye con rapidez por debajo de 10~$^6$ mol/1 **y** se interrumpe el deslizamiento de filamentos (posición de reposo, D).

La relajación muscular después de una contracción rápida se acelera con parvalbúmina. Esta proteina se encuentra en el citosol de las fibras musculares de tipo 2(F) (v. 58) **y** se liga con el $Ca^{2+}$ (intercambiándolo por $Mg^{2+}$) con mayor afinidad que la troponina, pero menor que la ATPasa de $Ca^{2+}$, por lo que actúa corr· un amortiguador «lento» de $Ca^{2+}$.

**El** ciclo de deslizamiento descrito es aplicó ble sobre todo a una **contracción** isotónica, es decir, cuando existe un acortamiento refl del músculo. Cuando se trate de una contracción isométrica potente (aumento de la tensión muscular sin acortamiento claro) en *M* proceso de deslizamiento interviene el denoi^B nado *componente elástico en serie* del muso· lo. El complejo A-M-ATP (D3) se conviet· posiblemente de forma directa en el complejo A-M-ADP-$P_I$ (Dl). En el músculo del orga· mo no se fabrica ATP; por tanto, cuando no se puede bombear de nuevo el $Ca^{2+}$ hacia los tfl bulos longitudinales ni disponer de ATP pai· separar el complejo A-M estable, se produce· rigidez cadavérica, que se desencadena p· la disolución de las moléculas de miosir^H

D. Ciclo de trabajo en el deslizamiento de los filamentos (contracción isotónica)


Potencial de acción
DHPR sin (músculo) p. ej., con
RYR canales de Ca2+ (corazón)
Sistema T
Ca2+
Túbulo longitudinal
Miosina
ATP
Tropomiosina
Actina
Troponina
Reposo
[Ca2+]i ≪ 1 µmol/l
[Ca2+]i = 1–10 µmol/l
ATP-asa
Pi
ADP
Ca2+
1 Unión de la actina y la miosina. Separación del ATP
45° → 90°
ATP
4 Aflojamiento de la unión actina-miosina («efecto ablandador» del ATP), orientación de las cabezas de miosina
50° ← 90°
Pi
2a Inclinación de las cabezas de miosina con liberación de Pi
ATP
3 Unión de ATP
con ATP
sin ATP
«Complejo rígido» estable permanente: Rigidez cadavérica
45° ← 50°
ADP
2b Posición final de las cabezas con liberación de ADP

## Propiedades mecánicas del músculo esquelético

El potencial de acción producido en el músculo (PA) aumenta la concentración intracelular de $Ca^{2+}$ ($[Ca^{2+}]_i$) e inicia la contracción muscular (músculo esquelético, v. 63, B; miocardio, v. 194). El control de la potencia del músculo esquelético se consigue a veces *reclutando* distintas unidades motoras (v. 58) y otras veces modificando la *frecuencia del potencial de acción*. Un estímulo concreto siempre produce una liberación máxima de $Ca^{2+}$ y la contracción máxima de la fibra muscular esquelética (**regla** del todo **o** nada). Sin embargo, el estímulo no consigue el máximo acortamiento posible de la fibra muscular, porque dura demasiado poco para conseguir el mayor deslizamiento de los filamentos. El acortamiento sólo aumenta cuando se produce un segundo estímulo después de la primera contracción. De este modo, los estímulos repetidos producen una sumación mecánica en etapas (superposición) de las contracciones (A). Si se va aumentando el estímulo (hasta 20 Hz en las fibras de contracción lentas y de 60-100 en las de contracción rápida; v. 58), se consigue la contracción máxima posible de la unidad motora: tetania (A). Comparado con una contracción aislada, se consigue así cuadriplicar la potencia muscular. La concentración de $Ca^{2+}$, que siempre disminuye por la superposición entre los estímulos, sigue alta en la tetania.

Hay que distinguir la *rigidez* (v. 64) y la contractura, un acortamiento sostenido del músculo de la tetania. Estos fenómenos no se producen por PA, sino por una *despolarización local sostenida,* por ejemplo por aumento de la concentración extracelular de $K^+$ (contractura por $K^+$), o por la *liberación inducida por fármacos de* $Ca^{2+}$ *en el interior de la célula,* por ejemplo con la cafeína. La contracción de las denominadas fibras tónicas (determinadas fibras en la musculatura ocular extrínseca y en los husos musculares, v. 318) también es una contractura. Las fibras tónicas no responden a un estímulo con una contracción de tipo todo o nada, sino que se contraen según *la despolarización* (¡ausencia de PA!). En este caso la intensidad de la contracción viene regulada por la variación de la $[Ca^{2+}]_i$.

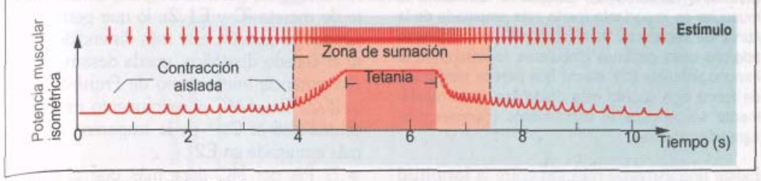
**El** «tono» general de la musculatura esquelética (tono **reflejo)** viene determinado por IB PA normales en cada unidad motora. En estl caso no se observan contracciones individúe les, porque las unidades motoras se estimula de forma asincrónica. Los músculos postural se encuentran en reposo en este *estado* c tensión ¡nuo/untaria, que se controla de fo ma refleja (v. 318 y ss.) y que aumenta al h cerlo la atención.

**Formas** de contracción (B). Una coi tracción muscular puede ser isométrica, en que la longitud del músculo permanece con tante y se modifica la tensión (en el caso **d** corazón se denomina isouoíumétrica, porqi la longitud muscular determina el volumen d ventrículo o la aurícula). También existen col tracciones isotónicas, en las que se modifk la longitud con una tensión constante. Cuai do se modifican ambos parámetros, se hab de contracciones auxoíónicas, si se añade ur contracción isométrica sobre una isotónica ¡ habla de contracción *de choque* y si fuera al contrario de contracción *de apoyo.*

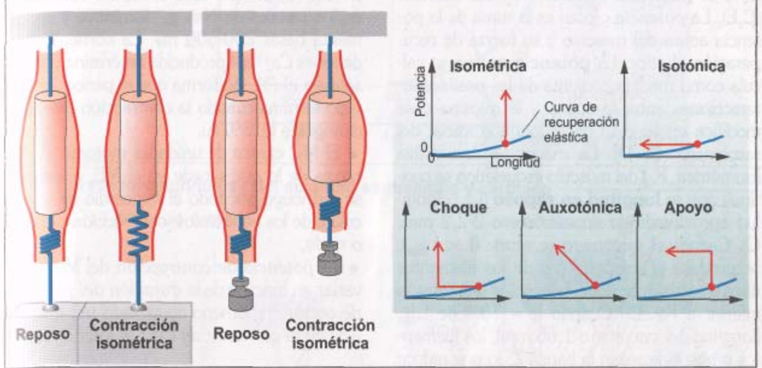
Elasticidad del **músculo.** Un músculo el reposo que contenga ATP se deja distendí como una goma elástica, sin que se necesite < principio mucha fuerza (D, E, fuerza de rec peración elástica), aunque dicha fuerza aumet ta de forma exponencial cuando el músculo 5 está distendido: curua *de recuperación elfo tica* (D). En este estado de estiramiento, que se oponen los sarcómeros desplazable están implicados tanto las membranas de las bras musculares (sarcolema) como el tejid· conjuntivo (fascia), aunque la molécula más in· portante es la titina, una molécula distensible! filiforme (= conectina, de 1.000 nm de long· tud y $M_r$ = 3-3,7 MDa), incluida en el sarcóméj ro (6 moléculas/filamento de miosina). La titina se ancla en el filamento de miosina a niv de la banda A del sarcómero (v. 61, B), dont es responsable de colocar *el filamento { miasma* en el centro del sarcómero; a niv de la banda I es distensible y funciona con una «cinta elástica» molecular, que se opor al estiramiento pasivo del músculo y controla velocidad de acortamiento del mismo.

La distensibilidad **de la titina** hasta 10 vea (músculo esquelético, menos en el cardíaco) se ba¡ en el *motivo repetido PEVK* (código para prolin·

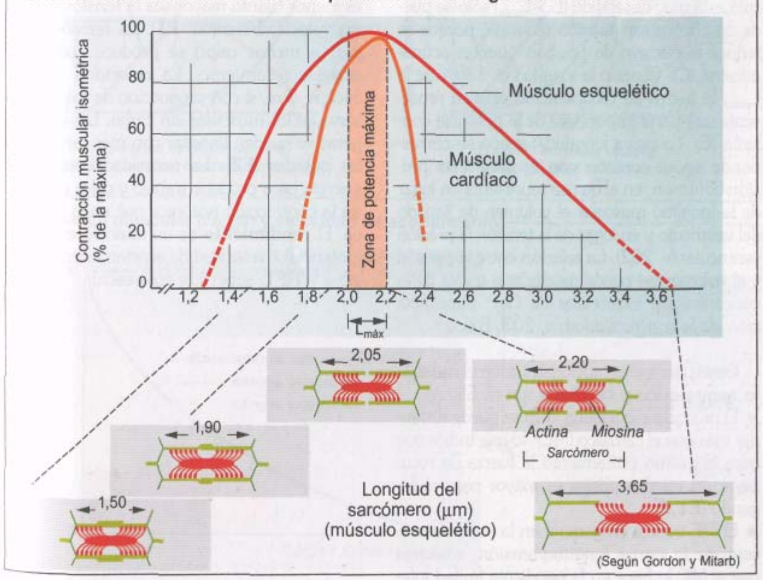
**A. Potencia muscular en presencia de un estímulo de frecuencia creciente y decreciente**



**B. Formas de contracción**



**C. Potencia muscular isométrica dependiente de la longitud del sarcómero**



(Según Gordon y Mitarb)

glutamato-valina-lisina). Cuando el estiramiento muscular es importante (parte más empinada de la curva de recuperación elástica; **D)** se despliegan además unas cadenas globulares *(dominios de la inmunoglobulina C2),* efecto que parece retrógrado de forma que cuanto más rígido sea, más rápidamente se produce el estiramiento (característica «amortiguadora»).

Existe una estrecha relación entre la longitud (L) y la potencia («tensión», K) del músculo (C.E). La *potencia global es la* suma de la potencia activa del músculo y su fuerza de recuperación elástica. La potencia activa se calcula como medida conjunta de las posibles interacciones entre la actina y la miosina y se modifica en función de la longitud inicial del sarcómero (C, D). La mayor tensión activa (isométrica, $K_0$) del músculo esquelético se consigue con su longitud **en reposo** ($L_{1113x}$; longitud aproximada de un sarcómero 2-2,2 mm; C). Cuando el sarcómero se acorta ($L < L_{013x}$), se produce el solapamiento de los filamentos finos y sólo se consigue desarrollar una tensión inferior a $K_0$ (C). Cuando L = 70% de $L_{max}$ (longitud del sarcómero 1,65 mm), los filamentos gruesos alcanzan la banda Z. lo que reduce aún más K. Por el contrario, cuando un músculo está muy distendido ($L > L_{111}$J sólo se puede desarrollar una tensión reducida, porque se reduce el número de posibles puentes actina-miosina (C). Cuando la longitud es 130% de la $L_{max)}$ la fuerza de recuperación elástica representa una parte importante de la potencia conjunta (E). La curva longitud/tensión se corresponde en el corazón con el diagrama *presión/volumen,* en el que se representa en lugar de la longitud muscular el volumen de llenado del ventrículo y en lugar de la tensión la presión ventricular (v. 202). La relación entre la presión y el volumen se puede modificar a través de la concentración intracelular de $Ca^{2+}$ *(modificación de la contractilidad;* v. 203, B2).

Otras diferencias funcionales entre el **músculo** esquelético **y** cardíaco son (v. **59,** A):

» El músculo esquelético (ME) se puede distender más que el cardíaco (MC), lo que indica que para el mismo estiramiento la fuerza de recuperación elástica pasiva es mayor para el segundo (El,2).

» El ME trabaja en general en la zona de *meseta de ¡a curva longitud/tensión,* mientras que el MC lo hace en la pendiente (mitad inferior a $L_{max}$) de su curva longitud/tensión caí· te de meseta (C y El,2), lo que permite *M* aunque el corazón esté más distendido dura· te el llenado diastólico, pueda desarrollar til cha potencia (mecanismo de Fran/c-Sfar/ijJ v. 202). En el MC el estiramiento modifica! sensibilidad al $Ca^{2+}$ de la troponina (= curvi más empinada en E2).

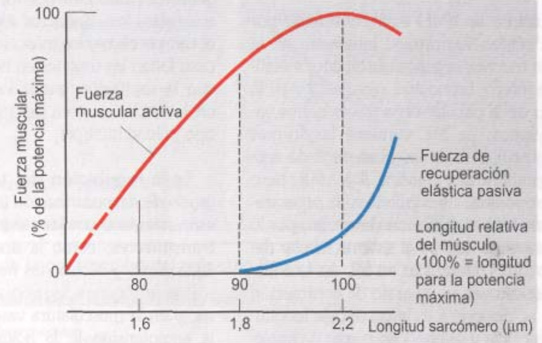
* El PA del MC dura más que el derB (v. 59, A), porque dada la rápida inactivacij de los canales de $Na^+$ $g_K$ disminuye y g^,· menta hasta 200-500 ms. La corriente lentj de iones $Ca^{2+}$ así producida determina una· seta en *el PA,* de forma que el periodo refra¿ tario termina cuando la contracción casi se · extinguido (v. 59, A).

» El MC carece de unidades motoras. A d· renda de lo que sucede en el ME, el estím· se distribuye por todo el miocardio de la afl cula y de los ventrículos: confracción *del todo o nada.*

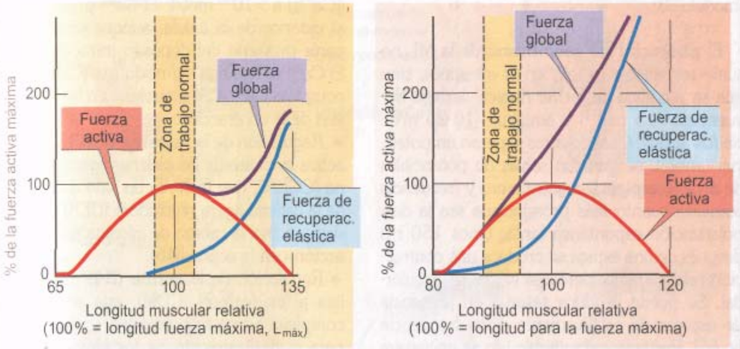
* La *potencia de contracción* del MC pueB variar en función de la duración *del* poter^B *de acción,* fenómeno controlado por los cam bios en la *corriente de* $Ca^{2+}$ al interior celuM

La velocidad de una contracción isotónicá es menor cuanto mayor sea la tensión (diagri ma velocidad/tensión; Fl). La tensión mH ma (+ menos calor) se produce cuando · existe acortamiento. La *velocidad máxirm* (bíceps: 7 m/s) con producción de calor se B serva en los *músculos sin carga.* Las cargas· geras se pueden levantar con más rapidez qií las pesadas (F2). La necesidad conjunta · energía para producir trabajo y calor es may· en la contracción isotónicá que en la isomí· ca. El rendimiento de un músculo es tensf· (potencia) χ velocidad de acortamiento (N · *Λ* $S^{A}$ = W) (Fl, superficie coloreada).

D. **Componentes activo y pasivo de la fuerza muscular (músculo esquelético)**

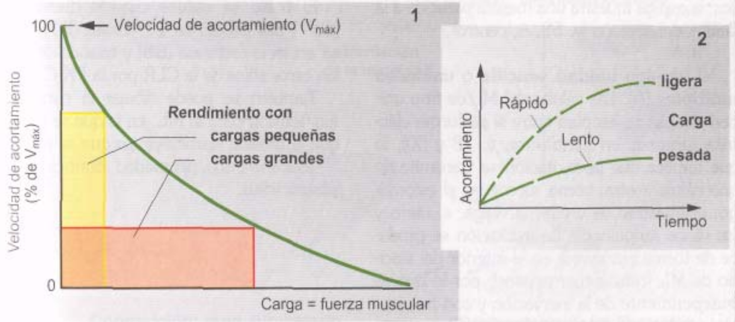


E. **Curvas longitud/fuerza del músculo esquelético y cardíaco**


**1** Músculo estriado

**2** Músculo cardíaco

F. **Fuerza muscular (carga) y velocidad de acortamiento**



## Musculatura lisa

La musculatura lisa (ML) está constituida por capas de células fusiformes. Interviene en la función de muchos órganos (estómago, intestino, vejiga, útero, bronquios, ojos, etc.) y en la regulación de la circulación a través de los vasos sanguíneos. La ML contiene las formas para el músculo liso de los filamentos de actina F, tropomiosina y miosina II (v. 60), pero faltan la troponina, las miofibrillas, la organización en sarcómeros (ausencia de estrías, por lo que se denomina «liso») y el sistema tubular desarrollado (otras diferencias en 59, A). Los filamentos constituyen un aparato de contracción laxo, que se dispone a lo largo del eje longitudinal de la célula y se ancla en placas de anclaje en forma de discos, que unen a las células ML de forma mecánica entre sí. La ML se puede acortar mucho más que el músculo estriado (modelo, B).

El potencial de **membrana** de la ML no suele ser estable (p. ej., en el intestino), sino que se modifica de forma rítmica de baja frecuencia (3-15 min"$^{1}$) y amplitud (10-20 mV): *ondas lentas*. Cuando éstas superan un potencial umbral, se generan salvas de potenciales de acción (espigas), cuyo número y frecuencia aumenta cuanto más pronunciada sea la despolarización espontánea lenta. Unos 150 ms después de una espiga se produce una contracción relativamente perezosa (v. 59, A, izquierda). Se puede producir teíania en presencia de espigas de relativamente poca frecuencia (v. 66). Por tanto, el músculo liso se encuentra en un estado sostenido de contracción más o menos intensa: tono. En algunos músculos lisos, la espiga muestra una meseta parecida a la del PA del corazón (v. 59, A, centro).

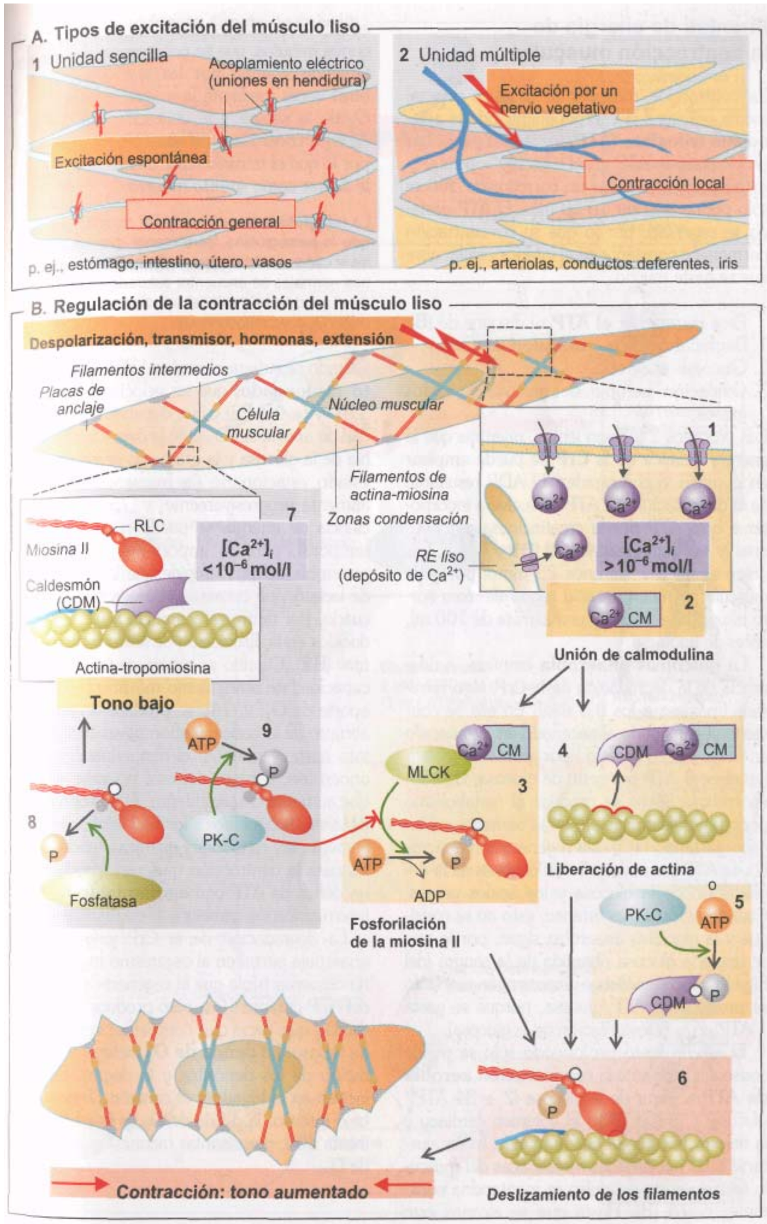
ML de tipo unidad sencilla o unidades múltiples (A). Las células del ML de tipo unidad sencilla se acoplan entre sí de forma eléctrica (uniones en *hendidura;* v. 18 y 50), lo que implica que la excitación se transmite de una célula a otra, como sucede en el estómago, el intestino, el uréter, la vejiga, el útero y los vasos sanguíneos. La excitación se produce de forma autónoma en el interior del sincitio de ML (células marcapasos), por lo que es *independiente* de la inervación y con frecuencia espontánea (tono miógeno). El segundo tipo de ML se excita a través de los nervios vegetativos (tono *neurógeno)* y se localiza en · arteriolas, los conductos espermáticos, el i· el cuerpo ciliar y los músculos del vello. En este caso faltan las uniones en hendidura, de fort· que la excitación queda localizada, igual *A* en la unidad motora del músculo esquelétíS tipo unidad múltiple.

En la regulación del tono intervienen *el grado de despolarización* (despolarizador! por estiramiento o por las células marcapasos), los transmisores, como la acetilcolina o la noradrenalina, y numerosas hormonas (en el útero: los estrógenos, la progesterona y la oxitena, y en la musculatura vascular: la histami· la angiotensina II, la adiuretina, la serotonina, la bradicinina). Estos estímulos aumentan el tono cuando elevan de forma directa o indirecta la concentración citosólica de $Ca^{2}$* ([$Ca^{2+}$I$_1$) a >10-« mol/1. El $Ca^{2+}$ procede desde el exterior de la célula, aunque una pequeña parte proviene del depósito intracelular (Bl). El $Ca^{2+}$ se liga a la calmodu/ina (CM; B2) y d complejo $Ca^{2+}$-CM interviene en las siguientes vías de la contracción:

* Regulación de la miosina II (B3): $Ca^{2+}$-(M activa la cinasa de las cadenas ligeras de miosina (CCLM), que fosforila un sitio determinado de la cadena ligera reguladora (CLR) de la mil sina y activa la cabeza de miosina para la inte· acción con la actina (B6). » Regulación de la actina (B4): $Ca^{2+}$-CM se liga al *caldesmón* (CDM), que se suelta del complejo actina-tropomiosina y deja libertad para el deslizamiento de los filamentos (B6). También puede ocurrir que se fosforile CDM por la proteincinasa C (PK-C) (B5).

El tono se reduce cuando disminuye· [$Ca^{2+}$], por debajo de *IQr** mol/1 (B7). cuando se activa la fosfatase (B8) y cuando se fosfc· lan otros sitios de la CLR por la PK-C (B9). 1

También se puede dibujar la curva longitud/tensión para el ML, en la que se reconoce que Ia tensión disminuye sin que se modifique el estiramiento, propiedad conocida cons· plasticidad.


A. Tipos de excitación del músculo liso
1 Unidad sencilla
Acoplamiento eléctrico (uniones en hendidura)
Excitación espontánea
Contracción general
p. ej., estómago, intestino, útero, vasos
2 Unidad múltiple
Excitación por un nervio vegetativo
Contracción local
p. ej., arteriolas, conductos deferentes, iris
B. Regulación de la contracción del músculo liso
Despolarización, transmisor, hormonas, extensión
Filamentos intermedios
Placas de anclaje
Célula muscular
Núcleo muscular
Filamentos de actina-miosina
Zonas condensación
RE liso (depósito de Ca2+)
1
Ca2+
[Ca2+]i >10-6 mol/l
2
Ca2+ CM
Unión de calmodulina
7
RLC
Miosina II
[Ca2+]i <10-6 mol/l
Caldesmón (CDM)
Actina-tropomiosina
Tono bajo
8
P
Fosfatasa
9
ATP
P
PK-C
3
MLCK
Ca2+ CM
ATP
P
ADP
Fosforilación de la miosina II
4
CDM Ca2+ CM
Liberación de actina
5
PK-C
ATP
CDM P
6
P
Deslizamiento de los filamentos
Contracción: tono aumentado

## Fuentes de energía de la contracción muscular

La contracción muscular *se* produce directamente gracias **a la** energía química *de* la adenosina **trifosfato (ATP) (A y v. 40 y 64).** Las provisiones de ATP en el músculo son muy limitadas, de forma que un corredor de **100 m** sólo podría avanzar 10-20 más. **El** ATP gastado se regenera, por lo que su concentración permanece constante en el interior celular aunque se gaste mucho.

Para **regenerar el ATP** se dispone de (B):

1. Degradación de la creatinafosfato (CrP).
2. Glucólisis anaerobia y
3. Oxidación aerobia de glucosa y ácidos grasos.

Los procesos 2 y 3 son lentos, mientras que la energía química de la **CrP** se puede emplear en el músculo con rapidez. El ADP resultante de la degradación del ATP se vuelve a incorporar a otro ATP por la creatincinasa mitocondrial (y se libera creatina. Cr) (Bl y v. 40). Las *reservas de CrP* de unos 25 mmol por g de músculo permiten un *alto rendimiento a corto plazo* (10 a 20 s, en una carrera de 100 m), antes de agotarse.

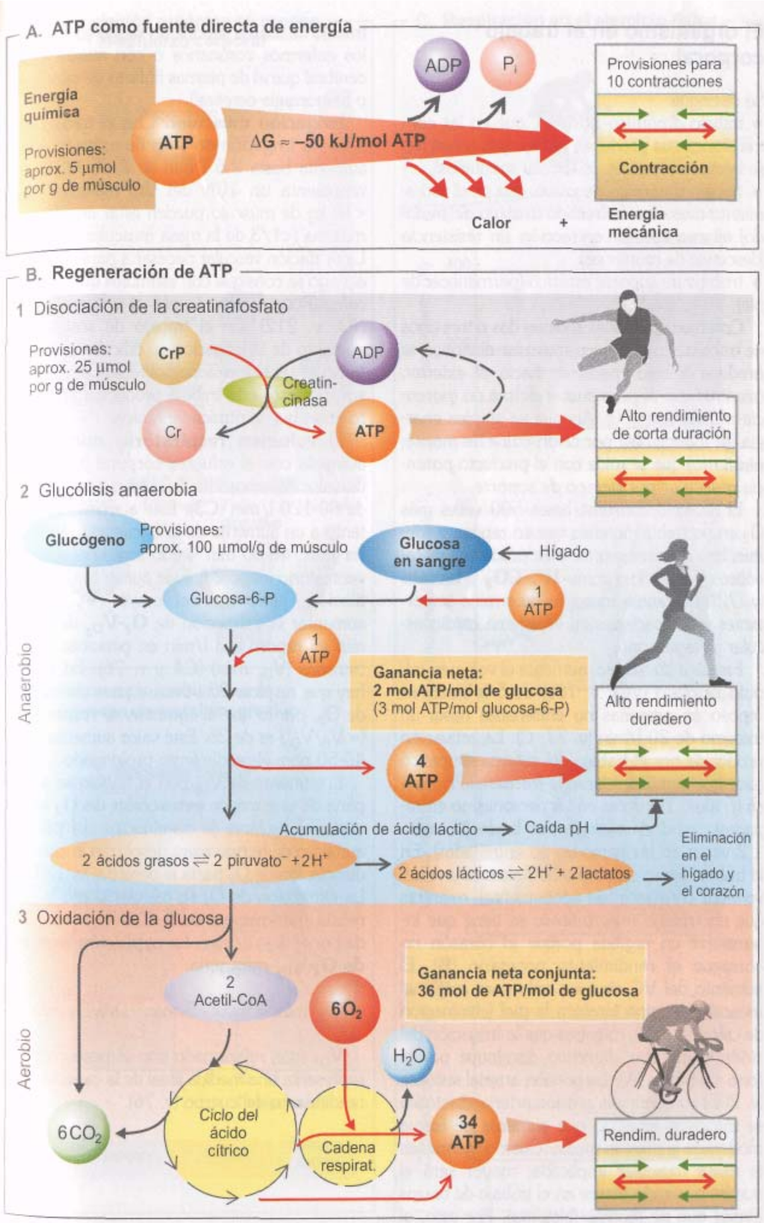
**La** glucólisis **anaerobia** empieza, a diferencia de la degradación de la CrP. algo retrasada (máximo a los 0.5 min). En ella se convierte el glucógeno almacenado en el *músculo* en ácido láctico pasando por glucosa-6-fosfato (produce 3 ATP por resto de glucosa; B2). En un *trabajo ligero* se produce el metabolismo poco rentable del lactato en el corazón y el hígado gastando $H^+$ y esta regeneración anaerobia de ATP se produce 1 min después de la degradación de la glucosa y los ácidos grasos. Cuando el trabajo es intenso, esto no se consigue y la glucólisis anaerobia sigue, por lo que se degrada glucosa obtenida de la sangre (del hígado: glucogenólisis o gluconeogénesis) (sólo se producen 2 ATP/glucosa, porque se gasta 1 ATP en la 6-fosforilación de la glucosa).

El *rendimiento prolongado* sólo se puede conseguir mediante la regeneración **aerobia** de **ATP** a partir de la glucosa (2 + 34 ATP/glucosa) y grasas (B3). El volumen cardíaco y la respiración tienen que aumentar hasta ajustarse a las necesidades metabólicas del músculo (la frecuencia del pulso se mantendría constante; v. 75, B). Hasta que se alcanza este equilibrio *(estado estacionario),* transcurren a·gunos minutos, que se compensan a veces oh·teniendo energía por las vías anaerobias»! otras veces mediante la mayor *extracción <jM $O_2$* de la sangre y la utilización del depósH de $O_2$ a corto plazo del músculo (miogíobirj· por lo que el tránsito entre ambas fases se sJB le definir como *«punto muerto".*

La **mioglobina** tiene una mayor afinidad por el CB que la hemoglobina, pero menor que las enzimas de la cadena respiratoria, de forma que en condicjHnes normales *se* encuentra saturada de $O_2$ y cuando el aporte de $O_2$ arterial sea escaso puede ceder dicho $O_2$ a las mltocondrias.

Cuando se supera el **umbral del** rendimiento prolongado, que en velocistas puede *s<m* 370 W (= 0,5 PS) y que depende de la veloc·dad de aporte del $O_2$ y de la degradación aerebia de la glucosa y la grasa, no se consigue |B estado estacionario (la frecuencia del pul· aumenta progresivamente; v. 75. B). La de·ciencia de energía se puede cubrir de forrí· temporal, pero la importante regenerad J anaerobia del ATP impide que la degradado· de lactato (que consume $H^+$) siga el ritmo adecuado. Por tanto, se acumulan iones $H^+$, pr<Bducidos en la disociación de ácido láctico a *tactato* (B2). Cuando se supera un 60-65% de la capacidad de rendimiento máximo (= máxinB aporte de $O_2$; v. 74), se produce un aumento abrupto de la concentración plasmática de lactato hasta 4 mmol/1. el denominado *umbral anaerobio,* a partir del cual no cabe esperar que aumente el rendimiento. El descenso del **pH** sistémico *(acidosis láctica)* inhibe progreBvamente las reacciones químicas fundament·les para la contracción muscular, producier^B un déficit de ATP con agotamiento rápido· interrupción del trabajo.

La degradación de la CrP y la glucólisif anaerobia permiten al organismo mantener lu· rendimiento triple que la regeneración aerolBB del ATP durante 40 s. pero produce un déficit de $\mathbf{O_2}$ que tiene que compensarse en la fas· de reposo. La deuda de $O_2$ incluye la rege^BJración de los depósitos y la degradación d· lactato en el hígado y el corazón. Tras un traBJbajo intenso, la deuda de $O_2$ es mucho mas^B (hasta 20 1, por distintas razones) que el défic· de $O_2$.



A. ATP como fuente directa de energía
Energía química
Provisiones: aprox. 5 µmol por g de músculo
ATP
ΔG ≈ –50 kJ/mol ATP
ADP
Pi
Provisiones para 10 contracciones
Contracción
Calor
+
Energía mecánica
B. Regeneración de ATP
1 Disociación de la creatinafosfato
Provisiones: aprox. 25 µmol por g de músculo
CrP
Cr
Creatin-cinasa
ADP
ATP
Alto rendimiento de corta duración
2 Glucólisis anaerobia
Glucógeno
Provisiones: aprox. 100 µmol/g de músculo
Glucosa en sangre
Hígado
Glucosa-6-P
1 ATP
1 ATP
Ganancia neta: 2 mol ATP/mol de glucosa (3 mol ATP/mol glucosa-6-P)
Alto rendimiento duradero
4 ATP
Anaerobio
Acumulación de ácido láctico → Caída pH
2 ácidos grasos ⇌ 2 piruvato⁻ +2H⁺
2 ácidos lácticos ⇌ 2H⁺ + 2 lactatos
Eliminación en el hígado y el corazón
3 Oxidación de la glucosa
2 Acetil-CoA
6O₂
H₂O
Ganancia neta conjunta: 36 mol de ATP/mol de glucosa
Aerobio
6CO₂
Ciclo del ácido cítrico
Cadena respirat.
34 ATP
Rendim. duradero

Tabla 2.17 Fuentes de energía

## El organismo en el trabajo corporal

Se distingue:
» trabajo *dinámico positivo,* que en las contracciones que producen trabajo y la relajación se intercambia (p. ej., al escalar montañas), » trabajo dinámico negatiuo, que en el estiramiento muscular de frenado (trabajo de *frenado)* alterna con la contracción sin resistencia (descenso de montañas), * *trabajo de soporte estático* (permanecer de pie).

Con frecuencia se combinan dos o tres tipos de trabajo. En el trabajo muscular dinámico se produce trabajo mecánico hacia el exterior, mientras que al permanecer de pie no (potencia χ distancia = O). Aunque se emplea energía (se intercambia por calor: *calor de mantenimiento)* que se mide con el producto *potencia muscular por tiempo de soporte.*

El músculo consume hasta 500 veces más $O_2$ en un trabajo intenso que en reposo y además hay que transportar más productos metabólicos generados, como $H^+$, $CO_2$ y lactato (v. 72). El trabajo muscular determina importantes modificaciones en el sistema cardiovascular y respiratorio.

Frente a un trabajo, aumenta el volumen minuto cardíaco (VC); v. 186) de 5-6 1/min en reposo en personas no entrenadas hasta un máximo de 20 1/min (v. 77, C). La activación producida por el trabajo del sistema simpático hace que aumenten tanto la *frecuencia cardíaca* (/; máx. 2,5 veces en las personas no entrenadas) como el volumen por latido (V; máx. 1,2 veces en las personas no entrenadas). En el trabajo ligero o intermedio / alcanza un nuevo valor constante (sin agotamiento), mientras que un trabajo *muy intenso* se tiene que interrumpir en seguida porque el corazón no consigue el rendimiento necesario (B). El aumento del VC sirve no sólo para irrigar el músculo (A), sino también la piel (eliminación de calor; v. 222), mientras que la irrigación del riñon *y el tubo digestivo* disminuye por el tono simpático (A). La presión arterial sistólica (v. 206) aumenta y la presión arterial diastólica se mantiene igual, lo que aumenta de forma moderada la presión media. Cuanto menor sea Ia masa muscular implicada, mayor será el aumento, siendo mayor en el trabajo de brazos (remo) que de piernas (bicicleta). Por esto, el trabajo de brazos supone un riesgo mayor para los enfermos coronarios o con aterosclerosis cerebral que el de piernas (infarto de miocardio o hemorragia cerebral).

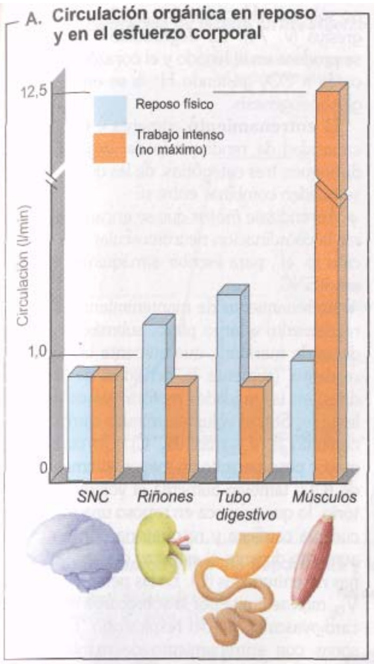
**Irrigación muscular.** Con el trabajo mal ximo, la irrigación de 1 kg de músculo activo aumenta hasta 2,5 1/min (v. 213, A), lo que representa un 10% del VC máximo. Sólo < 10 kg de músculo pueden estar en actividad máxima (<l/3 de la masa muscular conjunta). La dilatación vascular necesaria para aumentar el riego se consigue con estímulos químicos B cales ($PcO_2$ T, $Po_2$ J-, pH I) y liberación di NO; v. 212). En el trabajo de sostén es· aumento de la irrigación se dificulta porque el músculo tenso presiona sobre sus propios *vm* sos; por eso, este trabajo produce agotamiee to antes que el rítmico-dinámico.

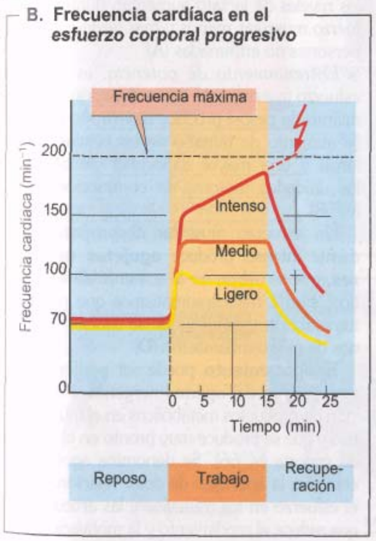
El **volumen** respiratorio **minuto** $V_1$ aumenta con el esfuerzo corpora! (Cl) desde un valor de reposo de 7,5 1/min a un máximo de 90-120 1/min (C3). Este aumento se deb tanto a un aumento de la frecuencia respiratoria (máx. 40-60 mirr$^1$; C2) como del volumen ventilatorio (máx. 2 1). Este aumento de la ven tilación, junto con el mayor VC, puede aumentar la extracción de $O_2$-$V_{02}$ de 0,3 I min en reposo a 3 1/min en personas no eí trenadas ($V_{02}$ max) (C4 y v. 76). En reposo hay que respirar 25 1 de aire para obtener Ij de $O_2$, por lo que el *equivalente respiratorio* (= $V_E/V_{02}$) es de 25. Este valor aumenta hasta 40-50 para el rendimiento prolongado.

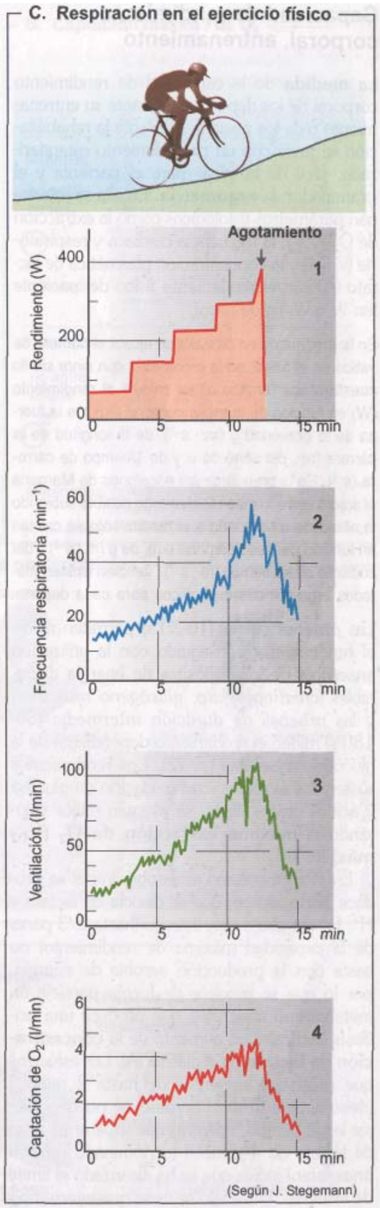
El aumento de $V_{02}$ con el trabajo se acoml paña de una mayor extracción de $O_2$ en los capilares tisulares (la disminución del pH y JB aumento de temperatura desplazan la curva de disociación de $O_2$ hacia la derecha, v. 129, B). La extracción de $O_2$ se calcular como la dife· renda arteriovenosa de $O_2$ ($DAVO_2$) multiplica da por el flujo (1/min). La captación máxima de $O_2$-$V_{02}$ máx seria:

$$V_{02}\text{ máx} = \text{fmáx} \cdot \text{Svmáx} \cdot \text{DAVO}_2\text{ máx} \quad |$$

$V_{02}$ máx relacionado con el peso corpora· representa una medida ideal de la capacidad de rendimiento del cuerpo (v. 76).


A. Circulación orgánica en reposo y en el esfuerzo corporal


B. Frecuencia cardíaca en el *esfuerzo corporal progresivo*


C. Respiración en el ejercicio físico

(Según J. Stegemann)

## Capacidad de rendimiento corporal, entrenamiento

La medida *de* la capacidad de rendimiento corporal de los deportistas durante su entrenamiento o de los pacientes durante la rehabilitación se mide con **un** procedimiento estandarizado, fácil de emplear para el paciente **y** el examinador: la **ergometría.** En ella se relacionan parámetros fisiológicos como la extracción de **$O_2$** ($V_{02}$), la frecuencia cardíaca **y** respiratoria (v. **74) y** la concentración plasmática de **lac**-tato **(A)** con el rendimiento físico del paciente (en **W** o **WAg** de peso).

En la *ergometría en bicicleta se* ajusta el número de vatios en el freno; en la ergometría con *cinta sin fin* cuesta arriba (ángulo a) se calcula el rendimiento (W) en función de la masa corporal (kg), de la fuerza de la gravedad g (m · $s\sim^{2}$), de la longitud de la carrera (m), del seno de α y de 1/tiempo de carrera ($s^{-1}$). En la *prueba de los escalones* de Margaría el sujeto corre lo más rápidamente posible subiendo la altura de un peldaño y el rendimiento se calcula en función del peso corporal (kg), de g (m · $s\sim^{2}$) y del cociente altura/tiempo (m $s\sim^{1}$). También existen métodos ergométricos específicos para cada deporte.

Las pruebas cortas (10-30 s) permiten medir ei rendimiento, conseguido con la utilización anaerobia de los depósitos de energía disponibles (creaíina/os/αίο, *glucógeno muscular)* y las pruebas *de duración intermedia* (30-180 s) miden el rendimiento dependiente de la glucólisis anaerobia (v. 72). Los rendimientos sostenidos aerobios (con oxidación de glucosa y ácidos grasos libres) se estiman mejor valorando la **máxima** extracción de **$O_2$** ($V_{02}$ **max)** (v. 74).

En el metabolismo anaerobio inicial se produce ácido láctico, que se disocia en lactato y $H^+$. En el trabajo muy intenso (hasta 2/3 pares de la capacidad máxima de rendimiento) no basta con la producción aerobia de energía, por lo que se produce de forma paralela un metabolismo anaerobio que produce una acidosis (láctica) y un aumento de la concentración de lactato en el plasma (A). Los esfuerzos que provocan aumentos de hasta 2 mmol/1 (denominado umbra/ aerobio) se pueden tolerar largo tiempo, mientras que superar un nivel de lactato de 4 mmol/1 (denominado *umbral anaerobio)* indica que se ha alcanzado el límite de esfuerzo. El trabajo se tiene que interrumpir no sólo por el lactato, sino por la acidosis progresiva (v. 74). La degradación *del* /actaj se produce en el hígado y el corazón, donde Se oxida a $CO_2$ gastando $H^+$ o se emplea en· gluconeogénesis.

El entrenamiento aumenta y mantiene · capacidad de rendimiento del organismo. · distinguen tres categorías, de las que dos o tr· se pueden combinar entre sí:

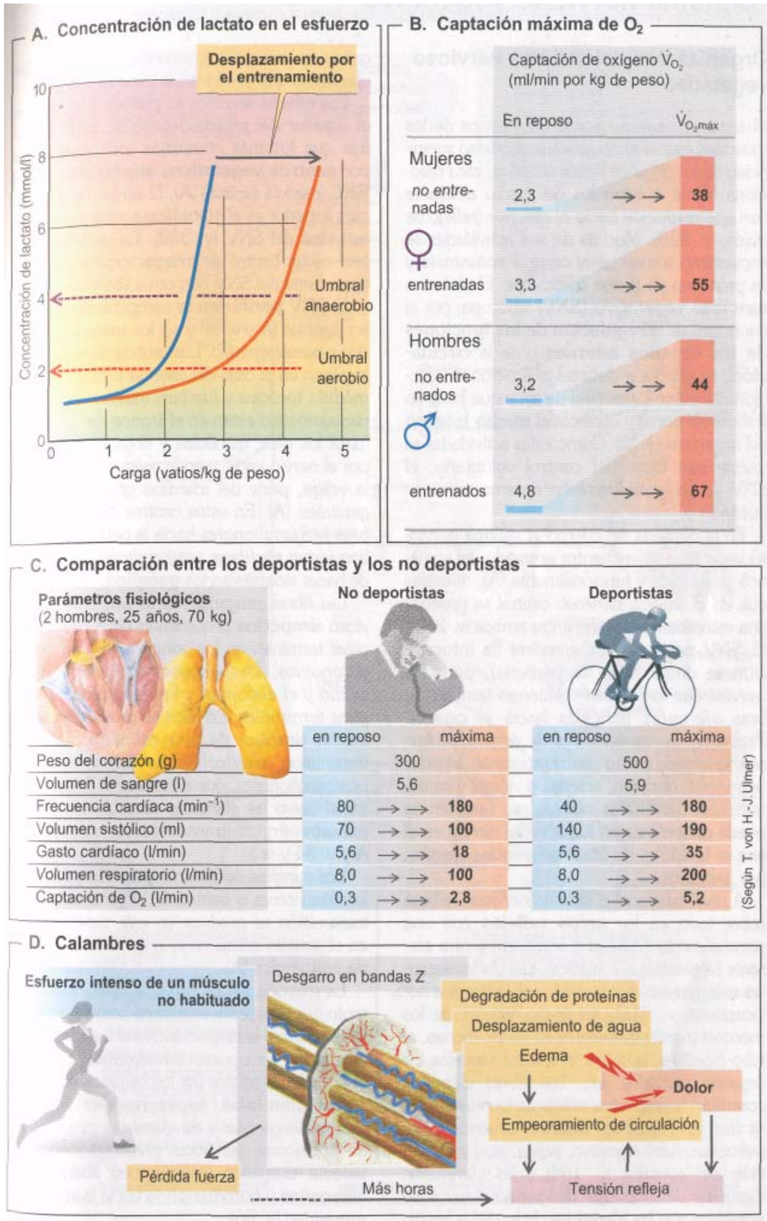
* Aprendizaje motor que se encarga de ruejorar la coordinación neuromuscular y la motivetión (p. ej., para escribir a máquina) originad* en el SNC.

φ Entrenamiento de mantenimiento, es decife rendimiento a largo plazo, submáximo (corredores de maratón), que aumenta la capacidaí oxidativa (aumenta la densidad de mitocondrias) en las unidades motoras de contracción lenta (v. 58), el volumen minuto cardíaco y fl conjunto la $V_{02}$ max (B, C). Un corazón de mayor peso permite un mayor volumen de la*do (C) y también aumenta el volumen respiratorio, lo que provoca en reposo una menor^Hcuencia cardíaca y respiratoria con un rn^H aumento durante el esfuerzo que en las perso|'ñas no entrenadas (C). En las personas sanas la $V_{02}$ máx se limita por la sobrecarga del sistetrB cardiovascular, no del respiratorio. En las personas con entrenamiento de mantenimiento los niveles de lactato aumentan durante el fl fuerzo muscular menos y más tarde que en|B personas no entrenadas (A).

* *Entrenamiento de potencia,* es decir, i· esfuerzo máximo de corta duración (levanta! miento de pesos) produce hipertrofia muscular (= aumento de tamaño de las células muse· lares) y una mayor capacidad glucolítica *Λ* las unidades motoras de contracción rapid· (v. 58).

Un esfuerzo muscular desproporcionadamente intenso produce agujetas musculares, que se deben no al aumento de ácido láctico, sino a microtraumatismos que produce· tumefacción y dolor y que se asocian con ^Hnos de micro-inflamación (D).

El agotamiento puede ser periférico, pfl agotamiento del aporte energético y acumuleción de productos metabólicos en el músculo activo y que se produce muy pronto en el esfuera· de soporte (v. 66). Se denomina agotamien· central a la aparición de dolor relacionado coH el esfuerzo en los músculos y las articulación™ que reduce el rendimiento y la motivación.


A. Concentración de lactato en el esfuerzo
Desplazamiento por el entrenamiento
Concentración de lactato (mmol/l)
0
2
4
6
8
10
Umbral anaerobio
Umbral aerobio
0
1
2
3
4
5
Carga (vatios/kg de peso)
B. Captación máxima de $O_2$
C. Comparación entre los deportistas y los no deportistas
No deportistas
Deportistas
D. Calambres
Esfuerzo intenso de un músculo no habituado
Desgarro en bandas Z
Degradación de proteínas
Desplazamiento de agua
Edema
Dolor
Empeoramiento de circulación
Pérdida fuerza
Más horas
Tensión refleja

| Captación de oxígeno $\dot{V}_{O_2}$ (ml/min por kg de peso) | En reposo | | $\dot{V}_{O_2 máx}$ |
|---|---|---|---|
| Mujeres | | | |
| no entrenadas | 2,3 | →→ | 38 |
| ♀ entrenadas | 3,3 | →→ | 55 |
| Hombres | | | |
| no entrenados | 3,2 | →→ | 44 |
| ♂ entrenados | 4,8 | →→ | 67 |

| Parámetros fisiológicos (2 hombres, 25 años, 70 kg) | No deportistas en reposo | | No deportistas máxima | Deportistas en reposo | | Deportistas máxima |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Peso del corazón (g) | 300 | | | 500 | | |
| Volumen de sangre (l) | 5,6 | | | 5,9 | | |
| Frecuencia cardíaca ($min^{-1}$) | 80 | →→ | **180** | 40 | →→ | **180** |
| Volumen sistólico (ml) | 70 | →→ | **100** | 140 | →→ | **190** |
| Gasto cardíaco (l/min) | 5,6 | →→ | **18** | 5,6 | →→ | **35** |
| Volumen respiratorio (l/min) | 8,0 | →→ | **100** | 8,0 | →→ | **200** |
| Captación de $O_2$ (l/min) | 0,3 | →→ | **2,8** | 0,3 | →→ | **5,2** |

(Según T. von H.-J. Ulmer)

Tabla 2.19 **Rendimiento, entrenamiento**

# Sistema nervioso vegetativo

## Organización del sistema nervioso vegetativo

El *sistema nervioso somático* (nervios de los músculos esqueléticos, de la sensibilidad superficial, de los órganos de los sentidos, etc.) reacciona frente a estímulos del medio ambiente con una *respuesta hacia el exterior* (reflejo de huida; v. 320). Muchas de sus actividades se encuentran sometidas al *control voluntario* y se producen de forma consciente. El sistema nervioso vegetativo (SNV) se ocupa, por el contrarío, de la regulación de **las** funciones de los órganos internos y de la circulación, se adapta a distintas obligaciones (reacción ortostática, reacción de arranque para un trabajo corporal) y controla el medio interno del organismo (v. 2). Como estas actividades se encuentran fuera del control voluntario, el SNV se denomina también sistema neruioso *autónomo.*

En la periferia del cuerpo el sistema nervioso vegetativo se encuentra separado del somático anatómica y funcionalmente (A), mientras que en el sistema nervioso central se produce una estrecha vinculación entre ambos (v. 266). El SJVV *periférico es eferente* (la información se dirige hacia la periferia), pero los nervios que lo forman contienen también fibras *aferentes* (dirigidas hacia el centro). Proceden de los sensores de órganos internos (esófago, tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, corazón, arterias y vejiga) y se denominan *aferencias viscerales.* También se puede denominar en función del nervio en el que se localizan las fibras (aferencias vagales, por ejemplo).

**A** nivel funcional el sistema nervioso se basa sobre todo en los **arcos reflejos** con una rama aferente (visceral o somática) y otra eferente (vegetativa o somática). Las fibras aferentes recogen *estímulos cutáneos* (estímulos nociceptivos; v. 316), así como señales de los mecano *y quimiosensores* de los pulmones, el tubo digestivo, la vejiga, el sistema vascular, los órganos genitales, etc. Las fibras eferentes controlan la respuesta refleja de la *musculatura lisa* (v. 70) de los distintos órganos (ojos, pulmones, tubo digestivo, vejiga, etc.) y la /unción *del corazón* (v. 194) y las *glándulas.* Ejemplos de entradas *del sistema nervioso somático* son las aferencias de la piel o los órganos de los sentidos (estímulo luminoso) y IaJI eferencias que producen la tos o el vómito. |

Los reflejos sencillos se pueden producir en *el interior del propio órgano* (v. 244), mier· tras que los más complejos son controlados por centros vegetativos superiores **en el** SNC (médula espinal) (A). El centro de integración superior es el *hipotálamo,* que controla la actividad del SNV (v. 330). La corteza *cerM* bra/ es un centro de integración todavía mal importante del SNV con otros sistemas.

El SNV periférico se compone de dos pare tes distintas (A y v. 80 y s.): los sistemas simpático y parasimpático. Los centros vegetativos sfl localizan en el caso del sistema simpático en la *médula torácica* y /timbar, mientras que en *Λ* parasimpático están en el tronco *del encéfalo* (para los ojos, glándulas y órganos inervados por el nervio vago) y en la *médula sacra* (para ¡a vejiga, parte del intestino grueso, órganos genitales) (A). En estos centros se originan /M bras preganglionares hacia la periferia, que sel convierten en *fibras posganglionares* después de hacer sinapsis en los ganglios.

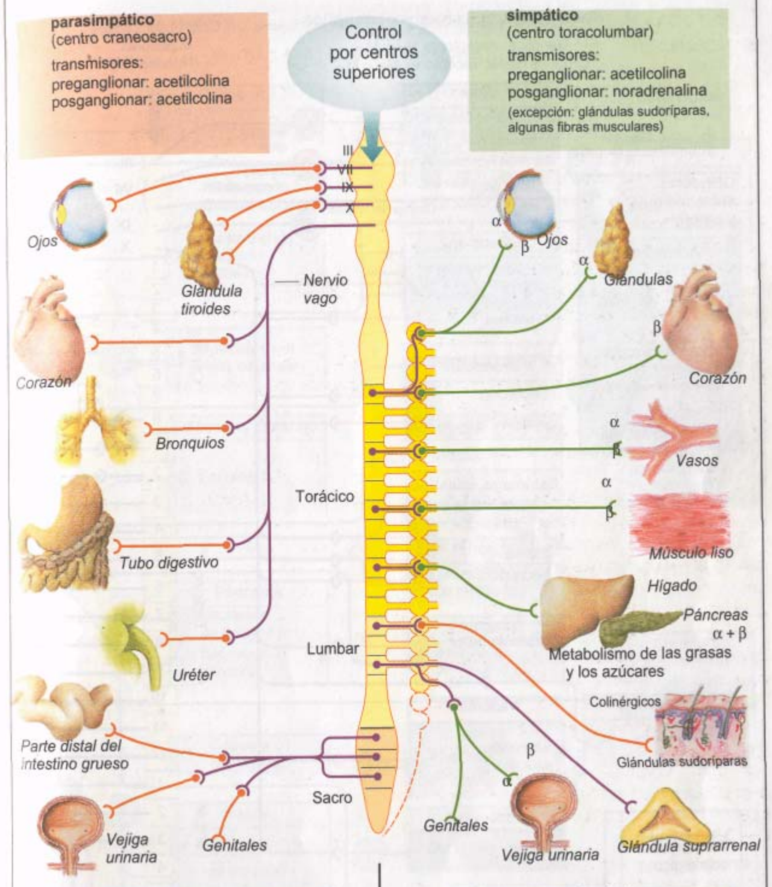
Las fibras preganglionares del sistema ner-il vioso simpático procedentes de la médula es-J piñal terminan en los gong/ios de *los plexos autónomos,* los *ganglios localizados en elm cuello y el abdomen* y los denominados gan-S *glios terminales.* En ellos se produce la transmisión sináptica de tipo *colinérgico* (neuro· transmisor: *acetilcolina,* v. 82) a las fibras postganglionares, que estimulan el órgano ter-j minal (salvo las glándulas sudoríparas) de fon ma *adrenérgica* (transmisor: noradreno/inaa A y v. 84 y ss.).

Los ganglios del sistema parasimpático se localizan cerca o dentro del órgano diana y la transmisión se produce en este sistema tanta en el ganglio como en el órgano terminal por vía co/inérgica (A).

La mayoría de los órganos están inervados 1 tanto por el sistema simpático como por el pa^« rasimpático y la respuesta frente a ambos siste-· mas puede ser opuesta (antagonista, como en· el corazón) o aditiva (en los órganos sexuales).

Las glándulas suprarrenales son una] mezcla de ganglio y de glándulas productoras de hormonas: las fibras preganglionares dell sistema simpático (colinérgicas) liberan aquí! *adrenalina* y *noradrenalina* hacia la corriente· sanguínea (v. 86).

### A. Sistema nervioso vegetativo (autonómico) (esquema)



**parasimpático**
(centro craneosacro)
transmisores:
preganglionar: acetilcolina
posganglionar: acetilcolina

**simpático**
(centro toracolumbar)
transmisores:
preganglionar: acetilcolina
posganglionar: noradrenalina
(excepción: glándulas sudoríparas, algunas fibras musculares)

**Receptores colinérgicos:**

nicotínicos
- todas las células ganglionares vegetativas posganglionares (dendritas)
- glándula suprarrenal

muscarínicos
- todos los órganos inervados por fibras posganglionares parasimpáticas
  (incluidas las glándulas sudoríparas de inervación simpática)

**Receptores adrenérgicos:**

α en general excitatorios (excepción: en el tubo digestivo relajación indirecta)

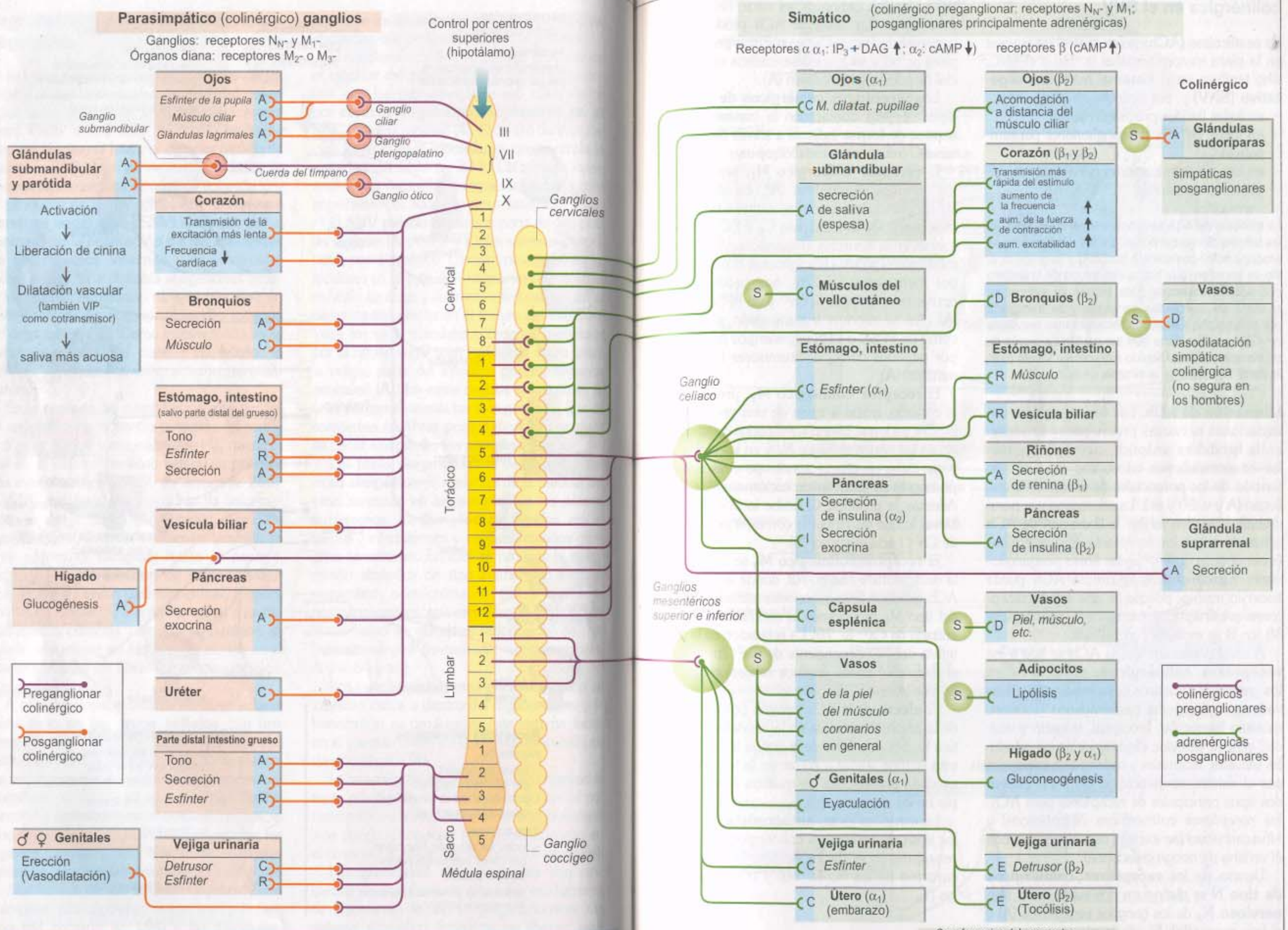
β en general inhibitorios (excepción: en el corazón excitatorios)

$\beta_1$ corazón

$\beta_2$ bronquios, vejiga, útero, tubo digestivo, etc.

posganglionares: colinérgicos
preganglionares: colinérgicos
posganglionares: adrenérgicos

## A. Funciones del sistema nervioso vegetativo


**Parasimpático** (colinérgico) **ganglios**
Ganglios: receptores $N_N$- y $M_1$-
Órganos diana: receptores $M_2$- o $M_3$-
Control por centros superiores (hipotálamo)
Ojos
Esfínter de la pupila A
Músculo ciliar C
Glándulas lagrimales A
Ganglio ciliar
Ganglio pterigopalatino
Ganglio submandibular
Cuerda del tímpano
Ganglio ótico
III
VII
IX
X
Glándulas submandibular y parótida A A
Activación
Liberación de cinina
Dilatación vascular (también VIP como cotransmisor)
saliva más acuosa
Corazón
Transmisión de la excitación más lenta
Frecuencia cardíaca
Bronquios
Secreción A
Músculo C
Estómago, intestino (salvo parte distal del grueso)
Tono A
Esfínter R
Secreción A
Vesícula biliar C
Hígado
Glucogénesis A
Páncreas
Secreción exocrina A
Uréter C
Parte distal intestino grueso
Tono A
Secreción A
Esfínter R
♂ ♀ Genitales
Erección (Vasodilatación)
Vejiga urinaria
Detrusor C
Esfínter R
Preganglionar colinérgico
Posganglionar colinérgico
Cervical
Torácico
Lumbar
Sacro
Médula espinal
Ganglios cervicales
Ganglio coccígeo
Ganglio celíaco
Ganglios mesentéricos superior e inferior
**Simpático** (colinérgico preganglionar: receptores $N_N$- y $M_1$; posganglionares principalmente adrenérgicas)
Receptores α $\alpha_1$: $IP_3$ + DAG ↑; $\alpha_2$: cAMP ↓)
receptores β (cAMP ↑)
Ojos ($\alpha_1$)
C M. dilatat. pupillae
Glándula submandibular
A secreción de saliva (espesa)
S
C Músculos del vello cutáneo
Estómago, intestino
C Esfínter ($\alpha_1$)
Páncreas
I Secreción de insulina ($\alpha_2$)
I Secreción exocrina
C Cápsula esplénica
Vasos
C de la piel
del músculo
coronarios
en general
♂ Genitales ($\alpha_1$)
Eyaculación
Vejiga urinaria
C Esfínter
C Útero ($\alpha_1$) (embarazo)
Ojos ($\beta_2$)
Acomodación a distancia del músculo ciliar
Corazón ($\beta_1$ y $\beta_2$)
Transmisión más rápida del estímulo
aumento de la frecuencia ↑
aum. de la fuerza de contracción ↑
aum. excitabilidad ↑
D Bronquios ($\beta_2$)
Estómago, intestino
R Músculo
R Vesícula biliar
Riñones
A Secreción de renina ($\beta_1$)
Páncreas
A Secreción de insulina ($\beta_2$)
Vasos
D Piel, músculo, etc.
Adipocitos
Lipólisis
Hígado ($\beta_2$ y $\alpha_1$)
Gluconeogénesis
Vejiga urinaria
E Detrusor ($\beta_2$)
E Útero ($\beta_2$) (Tocólisis)
Colinérgico
A Glándulas sudoríparas
simpáticas posganglionares
Vasos
D vasodilatación simpática colinérgica (no segura en los hombres)
Glándula suprarrenal
A Secreción
colinérgicos preganglionares
adrenérgicas posganglionares

A = Activación
I = Inhibición
C = Contracción
R = relajación
D = Dilatación

S = eferencias del segmento correspondiente del SNC

## Acetilcolina y transmisión colinérgica en el SNV

La acetilcolina **(ACh)** no es sólo el transmisor en la placa motora terminal (v. **56) y** el SNC, sino también en el sistema nervioso vegetativo **(SNV) y,** por tanto (v. **78 y ss.),**

- en todas las vías preganglionares,
- en todas las vías posganglionares parasimpáticas y
- en algunas terminaciones nerviosas posgan glionares simpáticas.

**La síntesis de ACh** se produce en el citoplasma de las terminaciones nerviosas. En las mitocondrias se produce acetil-coenzima A (AcCoA) y su grupo acetilo se transfiere a la colina con ayuda de la enzima *colinaacetiltransferasa.* Esta enzima se elabora en el soma de las células nerviosas y se transporta por el axoplasma hasta las terminaciones nerviosas (v. 42). La colina tiene que ser captada a través de un transportador del líquido extracelular y este paso limita la velocidad de la síntesis de ACh.

Liberación de **ACh.** Las vesículas de las terminaciones nerviosas presinápticas se vacían en la hendidura sináptica, cuando aumentan las concentraciones citosólicas de $Ca^{2+}$ en función de los potenciales de acción (PA) que llegan (A y v. 50 y ss.). La adrenalina y la noradrenalina pueden inhibir la liberación de ACh actuando sobre los receptores α-adrenérgicos presinápticos (v. 84). En las fibras posganglionares parasimpáticas la propia ACh puede hacer lo mismo, porque se une a autorreceptores presinápticos (receptores colinérgicos M) (en **B** se muestra con ejemplo).

A nivel postsináptico, la ACh se liga a los receptores colinérgicos, en el SNV en los ganglios vegetativos o en los órganos inervados por el sistema parasimpático (corazón, músculo liso ocular, bronquial, urinario y vesical, genital, vascular, digestivo y de las glándulas salivales, lacrimales y sudoríparas [inervadas por el sistema simpático); v. 80 y s.). Existen dos tipos principales de receptores para ACh: los *receptores colinérgicos N(icotínicos)* y Mfuscarínícosj (se excitan con nicotina o con el veneno de hongo muscarina).

Dentro de los receptores colinérgicos **de** tipo **N** se distinguen dos subtipos: el tipo **nervioso** $\mathbf{N_N}$ de los ganglios vegetativos (A) **y** el tipo **muscular** $\mathbf{N_M}$ de la placa motora terminal (v. 56), que están constituidos por unidades distintas. Ambos son receptores colinérgicos y canales catiónicos, es decir, receptores /onoíropos. La unión de ACh produce una corriente de $Na^+$ y $Ca^{2+}$ y un PPSE precoz (rápido) (v. 50 y ss.), que desencadena un potencial de acción postsináptico (A).

Los receptores colinérgicos de tipo M (tipos $M_1$-$M_5$) condicionan la transmisión s¡náptica de forma indirecta a través de la proteína G *(receptores metabotropos):*

El receptor colinérgico $\mathbf{M_1}$**,** presente en los gong/ios üegeíatiuos (A), en el SNC y en las *glándulas exocrinas,* activa a través de la proteína $G_q$ la fosfolipasa Co (PLCp). Asi se liberan en la neurona posgangfionar $IP_3$ (inositoltrifosfato) y DAG (diacilglicerol) como segundos mensajeros (v. 276), que produce una. corriente de entrada de $Ca^{2+}$ y un PPSE tardío (A). Así se modula la transmisión sináptica, como un PPSE o PPSI peptidérgico producido" por péptidos como cotransmisores (que dura minutos) (A).

El receptor colinérgico $M_2$, presente en el corazón, actúa a través de una proteína $G_1$ (v. 274 y s.), que abre determinados canales de $K^+$ en los nodos sinusal y AV y en las aurículas, y que tiene un efecto cronotropo y dromotropo negativos sobre la excitación cardíaca (B). Además la proteína G¡ inhibe la adeni/aíocic/asa, lo que disminuye la corriente de entrada de $Ca^{2+}$ hacia el citosol (B).

El receptor colinérgico $\mathbf{M_3}$ se localiza en la musculatura /isa (v. 70), donde la unión de ACh produce unas reacciones parecidas a las-, del tipo $M_1$ provocando la contracción por la · entrada de $Ca^{2+}$ (v. 70). La activación de la sintetasa del NO dependiente de $Ca^{2+}$ (p. ej., en_ el endotelio) puede producir relajación mediada por NO (v. 278).

El efecto de la ACh termina por la acción de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica (v. 56). Un 50% de la colina liberada por esta enzima vuelve a entrar en la terminación nerviosa presináptica (se muestra como ejemplo en B).

La atropina es un antagonista de todos los tipos de receptores colinérgicos M, la p¡*renzepina* lo es de los de tipo $M_b$ la *tubocurarina* de los $N_M$ (v. 56) y *trimetafán* de los $N_N$.

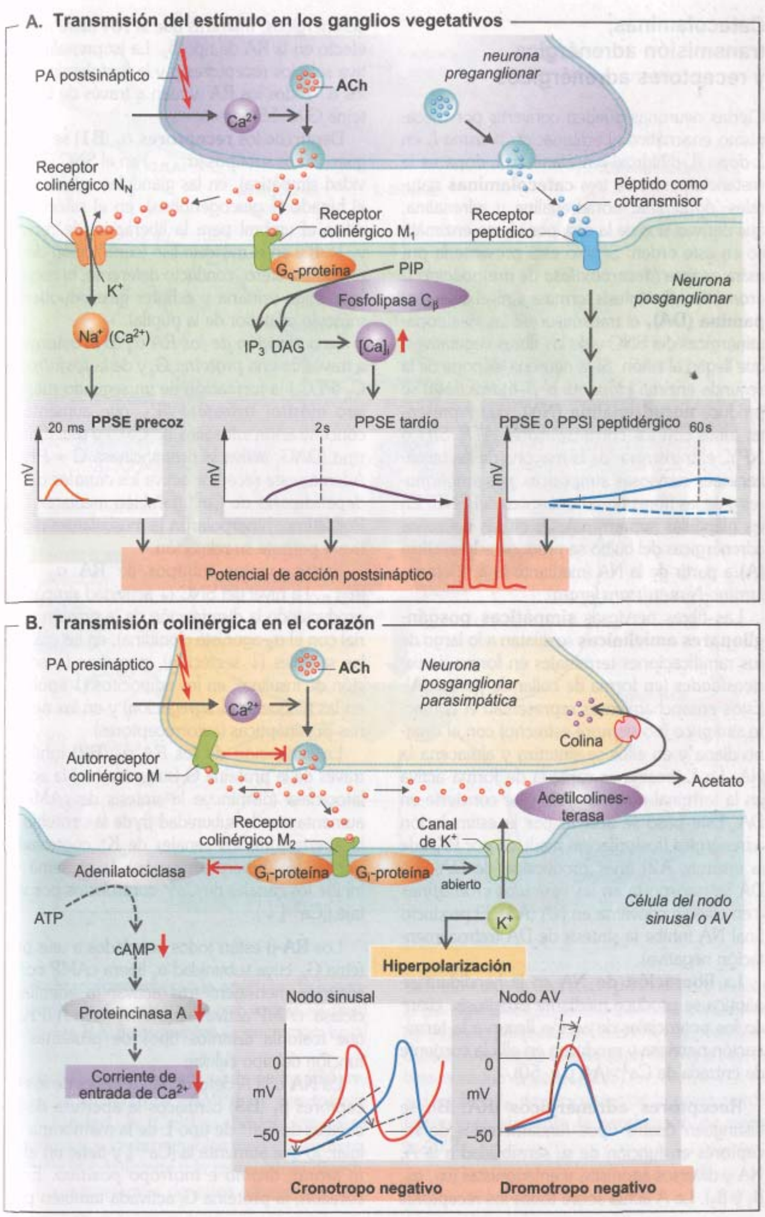


Tabla 3.4 Transmisión colinérgica

A. Transmisión del estímulo en los ganglios vegetativos

PA postsináptico
ACh
$Ca^{2+}$
neurona preganglionar
Receptor colinérgico $N_N$
Receptor colinérgico $M_1$
Péptido como cotransmisor
Receptor peptídico
$G_q$-proteína
PIP
Fosfolipasa $C_\beta$
$K^+$
Neurona posganglionar
$Na^+$ ($Ca^{2+}$)
$IP_3$ DAG
$[Ca]_i$
20 ms
PPSE precoz
mV
2 s
PPSE tardío
PPSE o PPSI peptidérgico
60 s
Potencial de acción postsináptico

B. Transmisión colinérgica en el corazón

PA presináptico
ACh
$Ca^{2+}$
Neurona posganglionar parasimpática
Colina
Autorreceptor colinérgico M
Acetato
Acetilcolinesterasa
Receptor colinérgico $M_2$
Canal de $K^+$
Adenilatociclasa
$G_i$-proteína
$G_i$-proteína
abierto
ATP
$K^+$
Célula del nodo sinusal o AV
cAMP
Hiperpolarización
Nodo sinusal
Nodo AV
Proteincinasa A
0
mV
–50
Corriente de entrada de $Ca^{2+}$
Cronotropo negativo
Dromotropo negativo

## Catecolaminas, transmisión adrenérgica y receptores adrenérgicos

Ciertas neuronas pueden convertir por mecanismo enzimático el aminoácido *tirosína-L* en L-dopa (L-dihidroxi-fenilalanina). L-dopa es la sustancia madre de tres catecolaminas naturales: dopamina, noradrenalina y adrenalina, que derivan una de la otra por efecto enzimático en este orden. Si sólo está presente la primera enzima *(decarboxilasa de aminoácido L aromática),* la síntesis termina a nivel de la dopamina (DA), el transmisor de las vías dopaminérgicas del SNC y de las fibras vegetativas, que llegan al riñon. Si la neurona dispone de la segunda enzima (dopam¡na-j3-hidroxilasa) se produce noradrenalina (NA), que representa, junto con los coíransmisores *ATP,* S/H o NPY, el transmisor de la mayoría de las terminaciones nerviosas simpáticas posgang/ionares y de las fibras noradrenérgicas del SNC. En las glándulas suprarrenales y en las neuronas adrenérgicas del bulbo se produce adrenalina (A) a partir de la NA (mediante la *feniletano-*/amina-N-meti/trans/erasa).

Las fibras nerviosas simpáticas posganglionares amielínicas se dilatan a lo largo de sus ramificaciones terminales en forma de *M-*ricosidades (en forma de collar de perlas) (A). Estos ensanchamientos representan el contacto sináptico (no siempre estrecho) con el órgano diana y en ellos se sintetiza y almacena la NA. La L-tirosina es captada de forma activa en la terminal nerviosa (Al) y se convierte en DA. Este paso se acelera por la estimulación adrenérgica (fosforilación mediada por PKA de la enzima, A2) (más producción de DA). La DA se transporta en las uesículas croma/mes y en ellas se convierte en NA (A3). El producto final NA inhibe la síntesis de DA (retroalimentación negativa).

La liberación de NA en la hendidura sináptica se produce mediante exocitosis, cuando los potenciales de acción llegan a la terminación nerviosa y producen en ella la corriente de entrada de $Ca^{2+}$ (A4 y v. 50).

Receptores adrenérgicos (RA; B): se distinguen cuatro tipos fundamentales de receptores en función de su sensibilidad a la A, NA y diversos agonistas y antagonistas ($O_1$, ($X_2$, $P_1$ y $P_2$). La A actúa sobre todos los receptores adrenérgicos, mientras que la NA tiene menos I efecto en la RA de tipo $P_2$. La isoprenalina ac-1 tiva sólo los receptores p y la fentolamina sólo· los a. Todos los RA actúan a través de la pro)· teína G (v. 55).

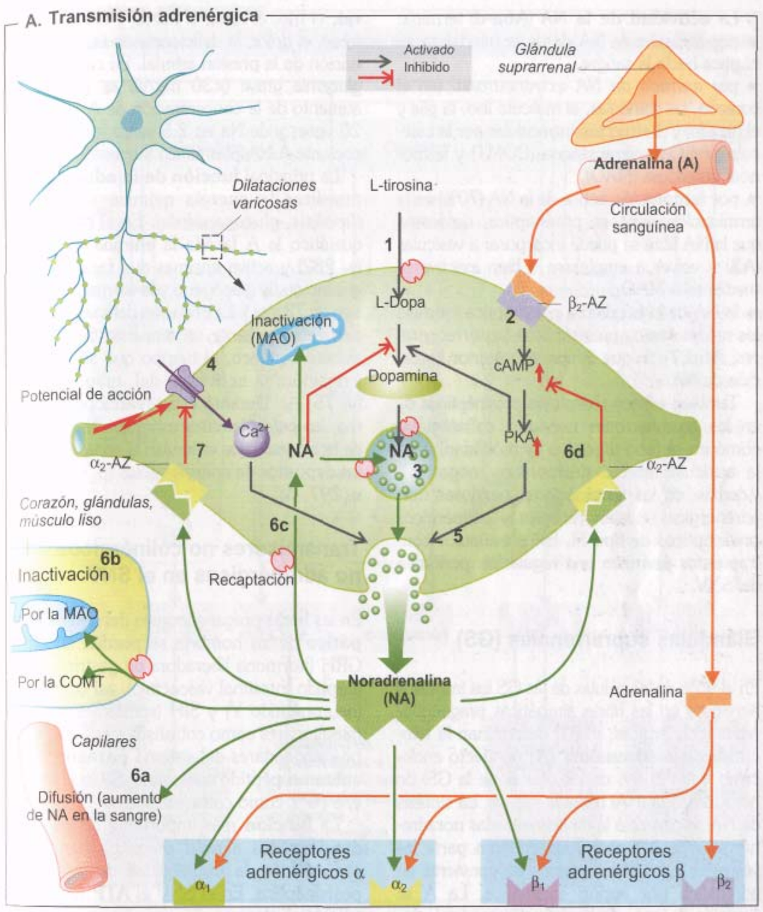
Dentro de los receptores a, (Bl) se distin-1 guen varios subtipos ($o_{1A\ BiD}$) en el SNC (T acttjl vidad simpática), en las glándulas salivales, er· el hígado (T glucogenólisis), en el riñon (mojB diíica el umbral para la liberación de renina; 1 v. 184) y en el músculo liso (contracción de las· arteriolas, útero, conducto deferente, bronquiorl los, vejiga urinaria y esfínter gastroduodenal,· músculo dilatador de la pupila).

La actiuación de *los RA* $O_1$ (Bl) determina· a través de una *proteína* $G_1$, y de la /os/o/iposa· Cp (PLCp) la formación de un segundo mensa-· jero inosiío/ *trifosfato* ($IP_3$, que aumenta la· concentración citosólica de $Ca^{2+}$) y diaciíg/ice-1 riña (DAG, activa la proteincinasa C = PKC). Además este receptor activa los canales de $K^1$J *dependientes de* $Ca^{2+}$ (también mediante GJB Por último, hiperpolariza la musculatura diges-,1 tiva y permite su relajación.

Existen varios subtipos de RA $a_2$ (B2)j ($a_{2A}$ B c) $^{a\ nive,}$ del SNC (I actividad simpática,· produciendo la disminución de la presión arte-<l rial con el $a_2$-agonista clonidina), en las glándu-1 las salivales (I secreción), páncreas (I secre· ción de insulina), en los adipocitos (I lipólisis);! en las plaquetas (I agregación) y en las neuroH ñas presinápticas (autorreceptores).

La acíiuación de los RA $a_2$ (B2) inhibe *M* través de la proteina $G_1$ (subunidad a¡) la adeni-j latociclasa (disminuye la síntesis de cAMP) yl aumenta con la subunidad pyde la proteína Gl la apertura de los canales de $K^+$ controlados! por voltaje (hiperpolarización); la proteína GjI inhibe los canales de $Ca^{2+}$ controlados por vol-I IaJe($ICa^{2+}I_1$D.

Los RA-β están todos acoplados a una pro· teína $G_5$, cuya subunidad $a_s$ libera cAMP como! segundo mensajero tras activar la adenilato-| ciclasa. cAMP activa la proteincinasa *A* $(PKA)_1$I que fosforita distintos tipos de proteínas eifl función del tipo celular.


A. Transmisión adrenérgica

La NA o la A determinan a través de los retí ceptores $P_1$ (B3) cardíacos la apertura de losj canales de $Ca^{2+}$ de tipo L de la membrana cel lular, lo que aumenta la $[Ca^{2+}]$¡ y tiene un efecl to crono, dromo e jnotropo positivo. En *A* corazón, la proteína G, activada también pue-1 de facilitar directamente la apertura de los canales de $Ca^{2+}$ controlados por voltaje. A nivel renaí los RA $P_1$ aumentan la secreción basal de renina.

Los RA $\beta_2$ activados por adrenalina (B4) reducen el aumento de cAMP (por vías todavía no aclaradas), la $[Ca^{2+}]$, y dilatan los vasos musculares y los bronquiolos y relajan el útero, el conducto deferente y la musculatura digesti- a La estimulación de estos receptores también aumenta la liberación de insulina y facilita la glucogenólisis (hígado y músculo) e inhibe la agregación plaquetaria. En los RA $P_2$ presinápticos la A aumenta la liberación de NA en las fibras noradrenérgicas (A2,5).

Los **RA** $P_3$ de las células de la grasa parda hacen que aumente la producción de calor (v. 222).

. La actividad de la NA (A6a-d) termina: » por *difusión* de NA desde la hendidura si-náptica hacia la sangre, » por *entrada de NA extraneuronal* (en el corazón, las glándulas, el músculo liso, la glía y el hígado) y destrucción intracelular por la cate-colaminaO-metiltransferasa (COMT) y la mo-noamiooxidasa (MAO),

* por *recaptación activa* de la NA (70%) en la terminación nerviosa presináptica, de forma que la NA libre se puede incorporar a vesículas (A3) y volver a emplearse o bien inactivarse mediante la MAO,

« la NA de la hendidura presináptica estimula los receptores $Ci_2$ presinápticos *(autorreceptores,* A6d,7), lo que inhibe la posterior liberación de NA.

También existen receptores presinápticos $Ct_2$ en las terminaciones nerviosas colinérgicas, como en el tubo digestivo (-1 motilidad) y en la aurícula (efecto dromotropo negativo). Además, en las terminaciones nerviosas nor-adrenérgicas existen receptores colinérgicos presinápticos de tipo M. Estos estímulos contrapuestos permiten una regulación periférica del SNV.

## Glándulas suprarrenales (GS)

En el 95% de las células de las GS los impulsos nerviosos en las fibras simpáticas preganglio-nares (colinérgicas; v. 81) determinan la *exo-citosis* de la adrenalina (A) de efecto endocrino y (en el 5% de las células de la GS) de noradrenalina (NA) hacia la sangre. La síntesis de NA se parece a la de las neuronas noradre-nérgicas, la NA abandona en gran parte las vesículas y en el citoplasma se convierte en adrenalina por acción enzimática. La A se acumula después de forma activa en vesículas (granulos cromafines) y queda preparada para la exocitosis junto con cotransmisores (encefalina, NPY).

En las situaciones de **alarma** física o psíquica aumenta la liberación de catecolaminas en las GS, de forma que en la reacción de alarma intervienen algunas células no inervadas por el sistema simpático. Además, estimula la liberación neuronal de NA en los RA **$\beta_2$** (AZ). Los estímulos que favorecen la liberación de **A** en las **GS** (mediada por un aumento de la actividad simpática) incluyen el **esfuerzo corporal,** el frío, el calor, el miedo y el enfado («es-·tres»), el dolor, la deficiencia de $O_2$ y la dismijB nución de la presión arterial. En caso de hipo· glucemia grave (<30 mg/dl) se produce un· aumento de la concentración de A en más de· 20 veces y de Na en 2,5 veces, por lo que e· cociente A:NA plasmático aumenta.

La principal función de **la** adrenalina e movilizar la energía química almacenad *(lipolisis, glucogenólisis).* En el músculo e; quelético la A facilita la entrada de glucos (v. 282) y activa enzimas que facilitan la de gradación de glucógeno y la formación de Ia^ tato (v. 72 y ss.). La irrigación del músculo activo aumenta mediante un aumento del volume minuto cardíaco, al tiempo que se reduce I irrigación y actividad del tubo digestid (v. 75, A). Durante estas reacciones de alar ma, las catecolaminas estimulan la liberación de hormonas, que estimulan la recuperación d los depósitos de energía vacíos (p. ej., ACTr· v. 297, A).

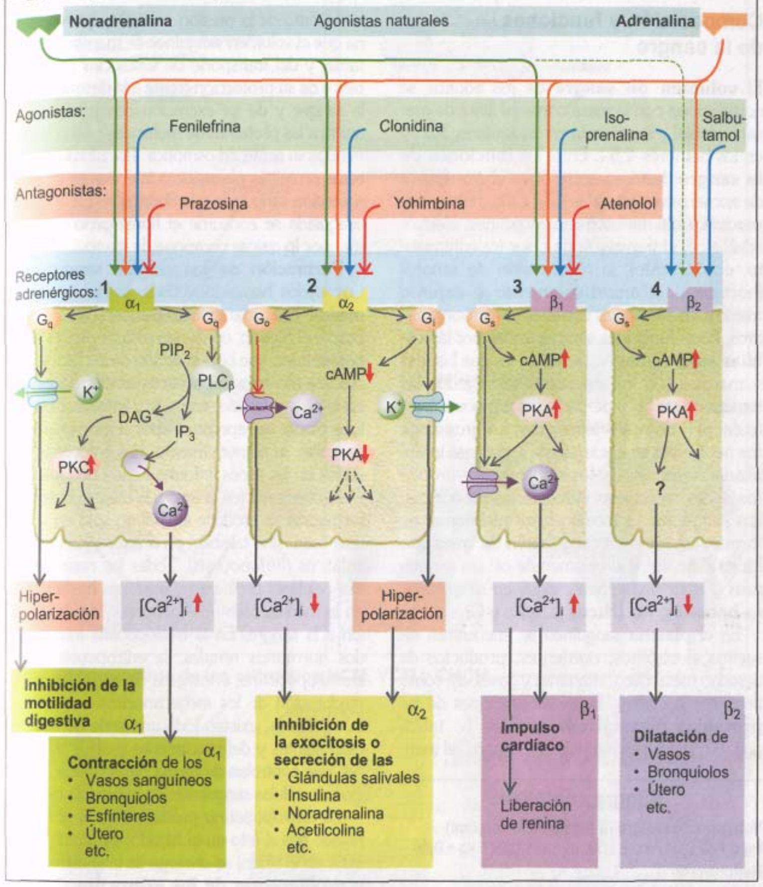
## Transmisores no colinérgicos no adrenérgicos en el SNV

En las fibras preganglionares del sistema simpático de los hombres se pueden encontrar GRH (hormona liberadora de gastrina) y VII (péptido intestinal vasoactivo), así como NPe (neuropéptido Y) y SIH (somatostatina) pos· ganglionares como cotransmisores. Las fibras posganglionares del sistema parasimpático utilizan el péptido encefalina, SP (sustancia P) y/o NPY como cotransmisores.

La función más importante de los pépti-dos liberados a nivel preganglionar pare<M ser *modular* la excitabilidad de la neuron· postsináptica. En el SNV el ATP (adenosina trifosfato) desempeña una importante *función de transmisor* igual que el péptido NPY y VIP. El VIP y la acetilcolina se asocian co« frecuencia (aunque en vesículas separadas) e· las fibras parasimpáticas de los vasos sanguíneos y de las glándulas exocrinas y sudoríparas. En el tubo digestivo el VIP inhibe (junto con NO) la relajación de la musculatura circu· lar y de los esfínteres y aumenta (con los ce· transmisores dinorfina y galanina) la secr· ción intestinal.

En las neuronas nitrérgicas se libera N(S (monóxido de nitrógeno) (v. 278).

## B. Receptores adrenérgicos


Noradrenalina
Agonistas naturales
Adrenalina
Agonistas:
Fenilefrina
Clonidina
Iso-prenalina
Salbu-tamol
Antagonistas:
Prazosina
Yohimbina
Atenolol
Receptores adrenérgicos: 1
α1
2
α2
3
β1
4
β2
Gq
Gq
Go
Gi
Gs
Gs
PIP2
PLCβ
K+
DAG
IP3
PKC↑
Ca2+
cAMP↓
Ca2+
K+
PKA↓
cAMP↑
PKA↑
Ca2+
cAMP↑
PKA↑
?
Hiper-polarización
[Ca2+]i ↑
[Ca2+]i ↓
Hiper-polarización
[Ca2+]i ↑
[Ca2+]i ↓
Inhibición de la motilidad digestiva α1
Contracción de los α1
• Vasos sanguíneos
• Bronquiolos
• Esfínteres
• Útero
etc.
Inhibición de la exocitosis o secreción de las α2
• Glándulas salivales
• Insulina
• Noradrenalina
• Acetilcolina
etc.
Impulso cardíaco β1
Liberación de renina
Dilatación de β2
• Vasos
• Bronquiolos
• Útero
etc.

## Composición y funciones de la sangre

**El volumen** de **sangre** de los adultos se correlaciona con la masa corporal (libre de grasa) (v. tabla) y representa en las mujeres 3,6 1 y en los hombres 4,5 1. Entre las funciones de **la sangre** destacan entre otras el *transporte* de numerosas sustancias ($O_2$, $CO_2$, nutrientes, productos del metabolismo, vitaminas, electrólitos, etc.), el transporte de calor (calentamiento, enfriamiento), la transmisión *de señales* (hormona), el *amortiguamiento* y *defensa* frente a las sustancias extrañas y microorganismos. Estas funciones son realizadas por las **células** sanguíneas (v. tabla), de las que las más numerosas son los eritrocitos encargados del transporte de $O_2$ y de parte del tamponamiento del pH. Entre los leucocitos, los *granulocitos* neutrófilos se encargan de la defensa inmunitaria inespecífica y los monocitos y *linfocitos* de las reacciones inmunitarias específicas. Las plaquetas (o trombocitos) intervienen de forma decisiva en la coagulación de la sangre. La relación entre el volumen de células sanguíneas y todo el volumen sanguíneo se denomina hematócrito (Htco) (v. tabla y C).

En el **plasma** sanguíneo se encuentran disueltos electrólitos, nutrientes, productos de desecho metabólico, vitaminas **y** gases, **así** como proteínas (v. tabla). Entre las funciones de las proteínas plasmáticas destacan (v. tabla, pág. 92) la defensa inmunitaria humoral, el mantenimiento de la presión oncótica, que deterrniJ na que el volumen sanguíneo se mantenga cons-**J** tante, **y** del transporte de sustancias hidrosolu-l bles **y** de su protección frente **a** la destrucción erH la sangre **y** de su excreción renal (hemo). **La** unión a las proteínas de moléculas pequeñas **dis- j** minuye su actividad osmótica. Por último, nume rosas proteínas plasmáticas intervienen en la col agulación sanguínea **y** la fibrinólisis. **En** la sangra coagulada se consume el fibrinógeno del **plafl** ma, por lo que se compone de suero.

Formación de **las células** sanguíneas: Los tejidos hematopoyéticos, en los adultos la *médula ósea roja* (huesos planos) y en el feto el *bazo* y *el hígado,* contienen *células madre* pfuríl potenciales, que bajo la acción de los factores da crecimiento hematopoyéticos se diferencian nal cia la serie mieloide, eritroide y linfoide. Estas células madre se reproducen por sí mismas, lo que garantiza su mantenimiento. Los linfocitos originados en las series linfoides tienen que madurar posteriormente (en el timo y la médula ósea) y su formación se produce al final no sólo en la médula ósea, sino también en el bazo y los ganglios linfáticos (lin/opoyesis). Todas las restantes sel ties celulares proliferan y maduran hasta el final en la médula ósea (Vnie/opoyesisj, de donde salen a la sangre. En la mielopoyesis intervienen dos hormonas *renales,* la eritropoyetina y la trombopoyetina, encargada de la proliferación y j maduración de los megacariocitos o trombo· tos. Además, existen toda una serie de factores! estimulantes y del crecimiento y otros inhibido* res, que controlan de forma *pamcrína* la forma| ción de células sanguíneas en la médula ósea. |

La *eritropoyetina* producida en el riñon y el hígado (en el feto en el hígado; posnatal aprox,] 90% en el riñon) se encarga de la maduración y proliferación de **los** eritrocitos. La deficiencia de $O_2$ (permanencia en altura o heme sis, A) aumenta la producción de eritropoyetina y el recuento eritrocitario en la sangre, con la consiguiente elevación del porcentaje de reíicaB /odios (= eritrocitos jóvenes). La vida de los ere trocitos dura unos 120 días. En la pulpa espíéa nica, los eritrocitos suelen salir de las arteriola· para atravesar los estrechos poros de los seno· (B), a cuyo nivel se destruyen los más viejos. Los· restos de los eritrocitos rotos son fagocitados yj destruidos por los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea. El grupo hemo liberado en la hemolisis se convierte en bi/irrubina (v. 250) y *Λ* Fe liberado se vuelve a

### Sangre completa

**Volumen *de* sangre** (l) (kg de peso corporal)
Hombres 0,041 kg + 1,53; mujeres 0,047· kg + 0,86

**Hematócrito** ($l_{ce}i_{u!as}/l_{san}g_{re}$)
Hombres 0,40-0,54; mujeres 0,37-0,47

**Eritrocitos** Número $10^{12}/l_{sangre}$ = 1C%$l_{sangre}$
Hombres 4,6-5,9; mujeres 4,2-5,4

**Concentración de hemoglobina** ($g/l_{sangre}$)
Hombres 140-180; mujeres 120-160

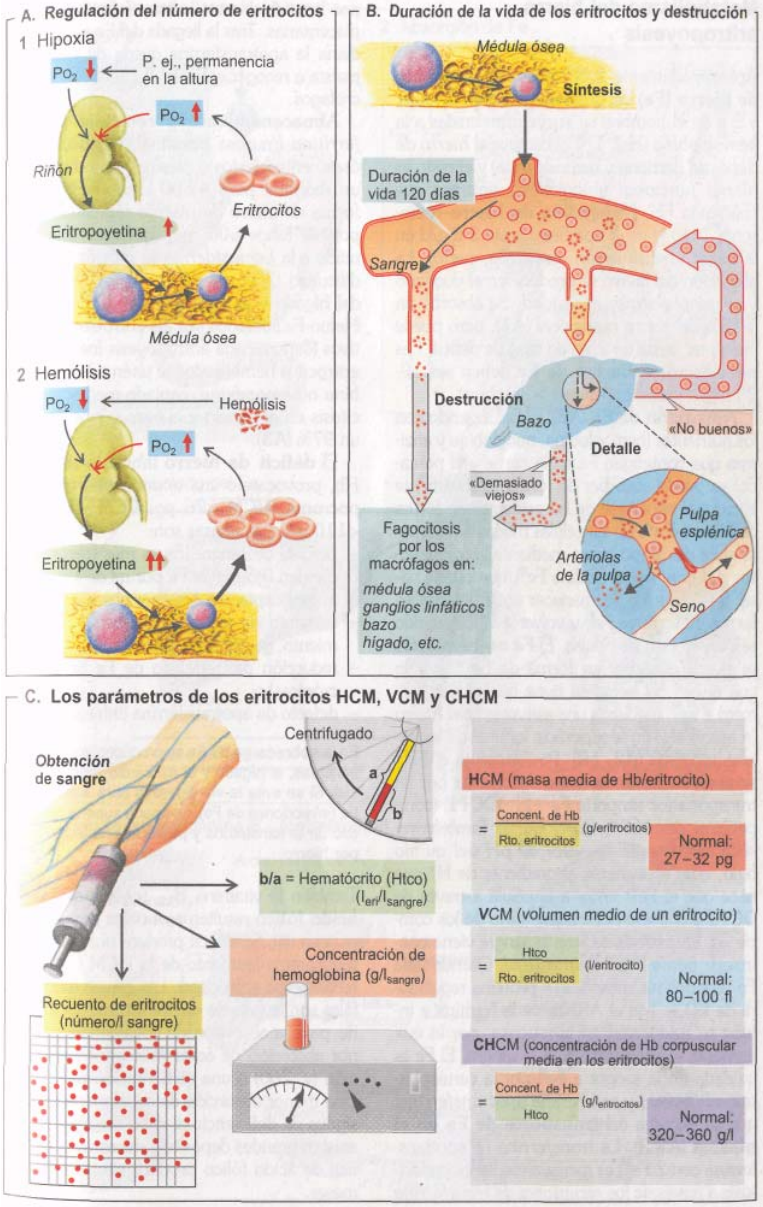
**HCM, VCM, CHCM** ($g/l_{sangre}$)
(= volumen corpuscular medio de Hb/volumen/ concentración de Hb)

**Leucocitos** Número ($10^9/l_{sangre}$ = $10^3$/Hl/$l_{sangre}$): 3-11
(de los que 63% granulocitos, 31% linfocitos, 6% monocitos)

**Plaquetas** Número (1Q$^9/l_{sanere}$ = $10^3$ µl/$l_{53n9,\beta}$)
Hombres 170-360; mujeres 180-400

Proteínas **plasmáticas** (g/l suero): 66-85
(de las que 55-64% albúmina)

Tabla 4.1 Composición y funciones de la sangre


A. Regulación del número de eritrocitos
1 Hipoxia
Po₂
P. ej., permanencia en la altura
Po₂
Riñón
Eritrocitos
Eritropoyetina
Médula ósea
2 Hemólisis
Po₂
Hemólisis
Po₂
Eritropoyetina
B. Duración de la vida de los eritrocitos y destrucción
Médula ósea
Síntesis
Duración de la vida 120 días
Sangre
Destrucción
Bazo
«No buenos»
Detalle
«Demasiado viejos»
Fagocitosis por los macrófagos en:
médula ósea
ganglios linfáticos
bazo
hígado, etc.
Pulpa esplénica
Arteriolas de la pulpa
Seno
C. Los parámetros de los eritrocitos HCM, VCM y CHCM
Obtención de sangre
Centrifugado
a
b
b/a = Hematócrito (Htco) (l_er/l_sangre)
Concentración de hemoglobina (g/l_sangre)
Recuento de eritrocitos (número/l sangre)
HCM (masa media de Hb/eritrocito)
= Concent. de Hb / Rto. eritrocitos (g/eritrocitos)
Normal: 27–32 pg
VCM (volumen medio de un eritrocito)
= Htco / Rto. eritrocitos (l/eritrocito)
Normal: 80–100 fl
CHCM (concentración de Hb corpuscular media en los eritrocitos)
= Concent. de Hb / Htco (g/l_eritrocitos)
Normal: 320–360 g/l

utilizar (v. 90).

## Metabolismo del hierro, eritropoyesis

Aproximadamente 2/3 partes del contenido de hierro **(Fe)** del organismo (2 g en la mujer y 5 g en el hombre) se encuentran unidas a la *hemoglobina* (Hb), 1/4 constituye el *hierro de depósito* (ferritina y hemosiderina) y el resto es *hierro funciona!* (mioglobina, enzimas que contienen Fe). La pérdida de hierro representa 1 mg/d en el hombre y hasta 2 mg/d en la mujer (menstruación, gestación, parto). La absorción del hierro se produce en el duodeno y se adapta según necesidad. Se absorbe un 5-15% del hierro nutricional (Al), pero puede aumentar hasta un 25% en caso de déficit. Las necesidades diarias de Fe deben ser 10-20 mg/d (mujeres > niños > hombres).

**Absorción** de **Fe** (A2). El Fe" ingerido con los nutrientes (hemoglobina, mioglobina **y** enzimas que contengan Fe en la carne **y** el pescado) se puede absorber de forma relativamente eficaz tras separarse de las proteínas en forma de **Hemo-Fe$^{u}$.** En las células mucosas se separa el Fe del grupo hemo mediante las *oxigena-sas del hemo* y se oxida a Fe$^{1}$", que puede pasar a la sangre o permanecer en la mucosa en forma de ferritina-Fe$^{1}$" y volver a la luz cuando se desprendan las células. El **Fe** no **hemo** sólo se puede absorber en forma de $Fe^{2+}$, por lo que el Fe$^{1}$" no hemo se tiene que reducir primero a $Fe^{2+}$ mediante una reductasa *del hierro* (+ ascorbato) en la superficie luminal de las células mucosas (A2, *FR).* Posiblemente el $Fe^{2+}$ se absorbe de forma activa secundaria por un transportador simporte $Fe^{2+}$-$H^{+}$ (DCTl) (competición con $Mn^{2+}$, $Co^{2+}$, $Cd^{2+}$). También resulta fundamental un valor de pH *del quimo bajo,* que: a) aumente el gradiente de $H^{+}$ que hace que el $Fe^{2+}$ entre a la célula a través de DCTl y b) libera el Fe alimentario de los complejos. La entrada de Fe a la sangre viene controlada por *la mucosa intestinal.* Cuando falta Fe la aconitasa citosólica (= proteína reguladora de Fe) se liga al ARNm de la ferritina e inhibe su traducción en la mucosa, por lo que aumenta el Fe" absorbido a la sangre. H Fe es oxidado en la sangre a Fe$^{111}$ por la ceruloplas-mina (+ cobre) y se une a la *apotransferrina,* que se encarga del transporte de **Fe** en **el plasma** (A2,3). La *transferrina (=* apotransferrina con 2 Fe$^{1}$") es captada mediante endoci-tosis a través de los *receptores de transferrina* por los eritroblastos y las células hepáticas yl placentarias. Tras la llegada del Fe a sus células diana la apotransferrina queda de nuevo dispuesta a recoger el Fe en el intestino y los macrófagos.

Almacenamiento y reciclaje (A3). La *ferritina* (mucosa intestinal, hígado, médula ósea, eritroblastos y plasma), que dispone del un «bolsillo» para 4.500 iones $Fe^{3+}$, es una forma de hierro de reserva rápidamente disponible (unos 600 mg), mientras que el FeI unido a la hemosiderina se moviliza con más dificultad (250 mg de Fe en los macrófagos del hígado y la médula ósea). La Hb-Fe y elf Hemo-Fe liberados por los eritroblastos defectivos (denominada eritropoyesis ineficaz) y lo· eritrocitos hemolisados se unen a la *haptoglobina* o *hemopexina,* captada mediante endocitosis en el hígado y el bazo y reutilizada en un 97% (A3).

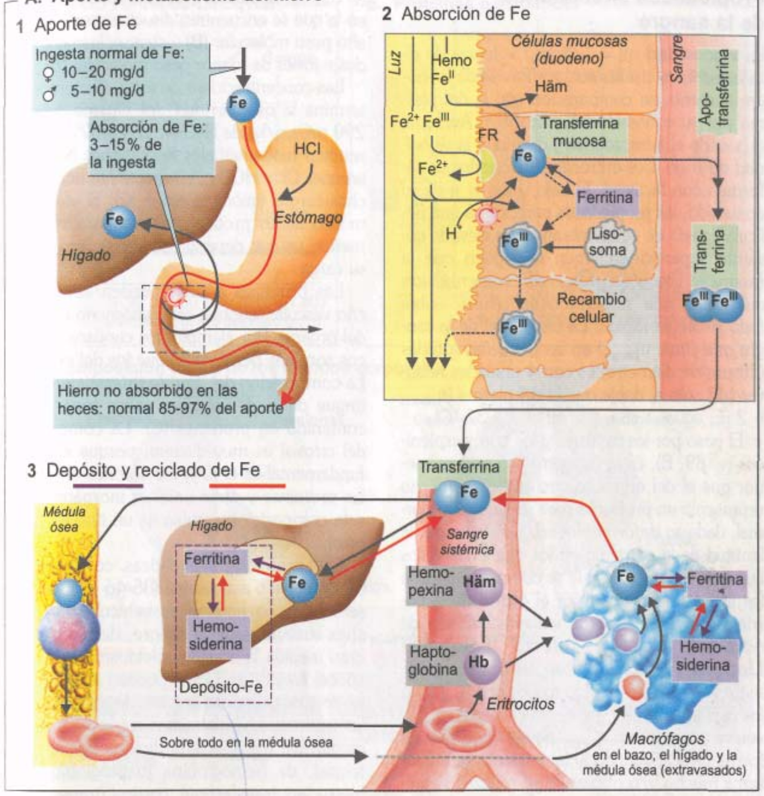
El déficit de **hierro** inhibe la síntesis del Hb, provocando una anemia *microcítica-hi-m* pocroma. HCM <26 pg; VCM <70 fl; HB <110 g/1. Las causas son:

- pérdida de sangre (causa más frecuente, se pierden 0,5 mg de Fe por mi de sangre),
- menor captación o menor absorción del Fe,
- aumento de las necesidades de Fe (creci miento, gestación, lactancia),
- reducción del reciclado de Fe (infecciones crónicas) o
- defecto de apotransferrina (infrecuente).

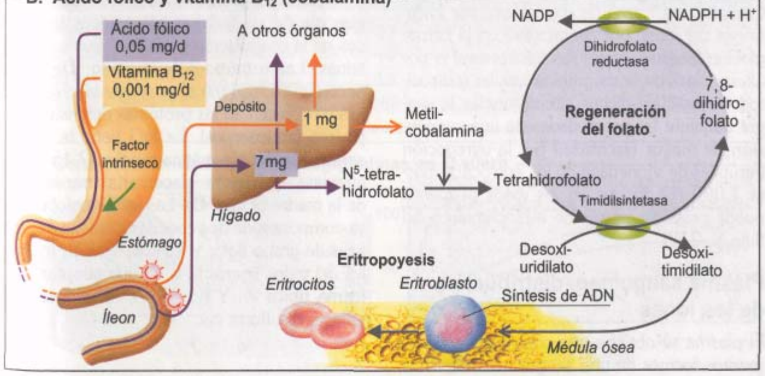
**En la sobrecarga de Fe** se producen lesiones en el páncreas, el hígado y el miocardio *(hemocromatosis).* Si se evita la vía digestiva para administrar *e* Fe (inyecciones de Fe), se puede superar la capacidad de la transferrina y provocar una **intoxicación** por **hierro.**

También la vitamina **Bi$_{2}$** (cobalamina) y ***al*** ácido **fótico** resultan esenciales para la erit.ropoyesis (B). Su déficit produce una *anemia hm percrómica* (aumento de la HCM con meno recuento de eritrocitos). Las causas fundamer tales son la falta de «factor intrínseco» (necesa rio para la absorción de cobalamina) y la me ñor absorción de ácido fólico por malaabsor ción (v. 260) o una alimentación muy pobre Una menor absorción de cobalamina produce signos de deficiencia al cabo de años, ya que existen grandes depósitos, mientras que el dé ficit de ácido fólico produce clínica en pocd meses.

A. Aporte y metabolismo del hierro


1 Aporte de Fe
Ingesta normal de Fe:
♀ 10–20 mg/d
♂ 5–10 mg/d
Fe
Absorción de Fe: 3–15% de la ingesta
HCl
Fe
Estómago
Hígado
Hierro no absorbido en las heces: normal 85-97% del aporte
2 Absorción de Fe
Luz
Hemo
Fe$^{II}$
Células mucosas (duodeno)
Häm
Sangre
Apo-transferrina
$Fe^{2+}$ Fe$^{III}$
FR
Transferrina mucosa
Fe
$Fe^{2+}$
Ferritina
$H^{+}$
Fe$^{III}$
Liso-soma
Trans-ferrina
Recambio celular
Fe$^{III}$
Fe$^{III}$ Fe$^{III}$
3 Depósito y reciclado del Fe
Transferrina
Fe
Médula ósea
Hígado
Ferritina
Fe
Hemo-siderina
Depósito-Fe
Sangre sistémica
Hemo-pexina
Häm
Hapto-globina
Hb
Eritrocitos
Fe
Ferritina
Hemo-siderina
Sobre todo en la médula ósea
Macrófagos
en el bazo, el hígado y la médula ósea (extravasados)

B. Ácido fólico y vitamina $B_{12}$ (cobalamina)


Ácido fólico 0,05 mg/d
Vitamina $B_{12}$ 0,001 mg/d
A otros órganos
Depósito
1 mg
7 mg
Factor intrínseco
Estómago
Íleon
Hígado
Metil-cobalamina
$N^{5}$-tetra-hidrofolato
Tetrahidrofolato
NADP
NADPH + $H^{+}$
Dihidrofolato reductasa
Regeneración del folato
7,8-dihidro-folato
Timidilsintetasa
Desoxi-uridilato
Desoxi-timidilato
Eritropoyesis
Eritrocitos
Eritroblasto
Síntesis de ADN
Médula ósea

## Propiedades circulatorias de la sangre

La viscosidad η ( = 1/fluidez = fuerza de cizallamiento τ/cizallamiento γ [Pa · s]) de la sangre aumenta en comparación con la del plasma por su contenido en eritrocitos. Aumenta al hacerlo el *hematócrito* y disminuir la *velocidad de flujo.* Los eritrocitos anucleados se deforman con facilidad. El bajo valor de η de su contenido, las propiedades parecidas a una película líquida de su membrana y su elevado cociente superficie/volumen consiguen que la sangre se comporte más como una *emulsión* que como una suspensión de células, sobre todo si circula rápida. La viscosidad de la sangre *que fluye* (η$_{κη9Γ<;}$) en las pequeñas arterias (20 μιτι de diámetro) es con 4 unidades relativas JrE) sólo el doble que la del plasma (r|$_{p}$i$_{asma}$ = 2 rE; agua: 1 rE = 0,7 mPa · s a 37 $^0$C).

El paso por los capilares y los poros esplénicos (v. 89, B), cuyo diámetro (<5 μπι) es menor que el del eritrocito circulante (7 μπι), no representa un problema para un eritrocito normal, dada su *deformabilidad.* Sin embargo, la lentitud de la corriente en los pequeños vasos aumenta la r|$_{sangre}$, lo que se compensa porque los eritrocitos circulan por el centro de la corriente en dicho tipo de vasos (<300 μιτι de diámetro) r)$_{sangre}$ i; efecto **Fáhraeus-**Lindqvist; A). En las arteriolas (7 μπι de diámetro) *τ\\$_{ΆΩ5Κ}$* sólo es algo mayor que r|$_{p}$i$_{asma}$ en los capilares (4 μπι), pero, sin embargo, r|$_{sangre}$ vuelve a aumentar. Ti$_{sangre}$ puede aumentar de forma crítica, cuando a) la corriente se enlen-tezca mucho y/o b) cuando se reduzca la fluidez de los eritrocitos por hiperosmotaridad (hematíes en forma de «bacinilla»), por inclusiones celulares, por alteraciones en la hemoglobina (anemia de células falciformes) o por alteraciones de la membrana celular (eritrocitos «viejos»). En dichas circunstancias la sangre adquiere las propiedades de una suspensión *de mayor viscosidad* por la agregación («en pilas de monedas») de los eritrocitos (hasta 1.000 rE), lo que en los vasos pequeños puede provocar un rápido estancamiento del flujo (v. 218).

## Plasma sanguíneo, distribución de ios iones

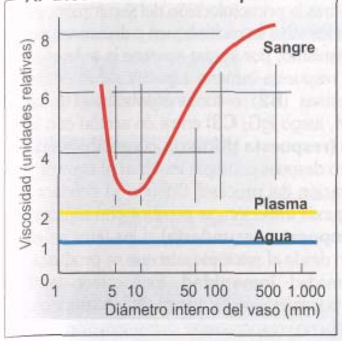
El plasma se obtiene tras centrifugar los elementos formes de una sangre no coagulable (v. 89, C). El plasma está constituido por aguJ en la que se encuentran disueltas proteínas del alto peso molecular (B) y sustancias no cargS das e iones de menor peso molecular (B).

Las concentraciones de estos elementos del termina la *osmolaridad del plasma* de une· 290 mOsm/kg de $H_2O$ (v. 164 y 377). En ell J resultan fundamentales los cationes $Na^+$ y Iq aniones Cl" y $HCO_3$". Las proteínas tienen mu chas cargas amónicas netas (C). El efecto o^ mótico de las proteínas es comparativamenti menor, ya que depende de su número, no di su carga.

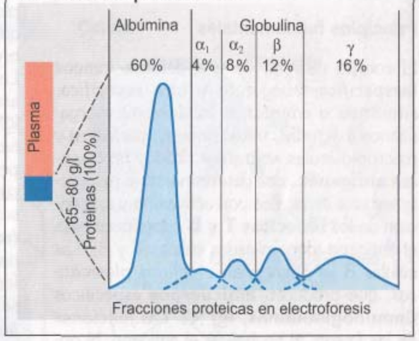
Las proteínas apenas pueden salir del Ie^ cho vascular, aunque este fenómeno dependí del órgano. Por ejemplo, los capilares hepáti eos son más permeables que los del encéfalo La composición del *líquido intersticial* se dis tingue de la del plasma, sobre todo por e contenido en proteínas (C). La composicióI del *citosol* es muy distinta, porque el catióI fundamental es el $K^+$ y los aniones el fosfato las proteínas y otros aniones inorgánicos (C esta composición cambia de un tipo celular i otro).

Las proteínas plasmáticas corresponder (B) en el 60% a albúmina (35-46 g/1), que da sempeña una función de vehículo para mu· chas sustancias de la sangre, determinan erji gran medida la presión coloidosmótica (= on· cótica) (v. 208 y 378) y pueden actuar come· reserva de proteínas en caso de deficiencia del las mismas. Las globulinas O$_1$, Ct$_2$ y β se ene cargan del transporte de lípidos (apolipopro-a teínas), de hemoglobina (haptoglobina), *dea* hierro (apotransferrina), cortisol (transcortina,· y cobalamina (transcobalamina). Además, IaJ mayoría de los factores plasmáticos implica· dos en Ia coagulación y la fibrinólisis son pro· teínas. Las inmunog/ofau/inas (Ig. D) perte· necen en su mayoría al grupo de las ^globule ñas y representan las proteínas defensivas del» plasma (anticuerpos). La IgG tiene la maye· concentración plasmática relativa (7-15 g/1) \ atraviesa la barrera placentaria (transmisión de la madre al hijo, D). Las inmunoglobulinas se componen de dos cadenas pesadas espedí ficas de grupo (IgG, γ; IgA, α; IgM, μ; IgD, *m* IgE, ε) y dos ligeras (λ o κ), que adoptan una forma típica en Y (v. 95, A) uniéndose core enlaces disulfuro.

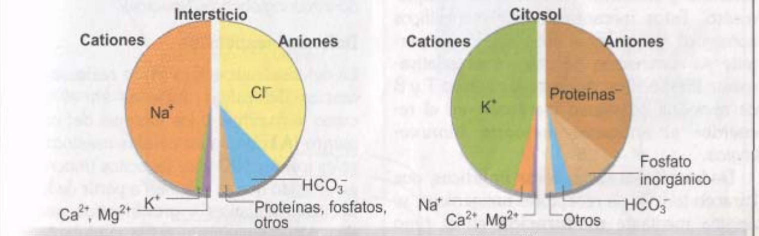
A. Efecto Fåhraeus-Lindqvist



B. Proteínas plasmáticas



C. Composición iónica de los líquidos corporales

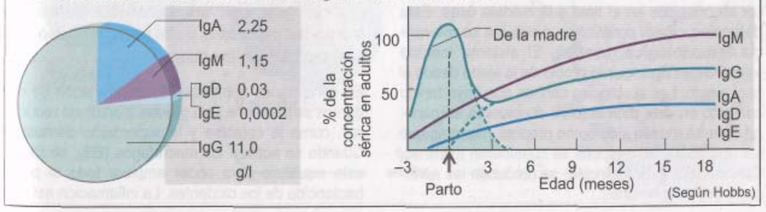


mval/l (mmol/l)

| | Ion | Plasma | Agua plasmática | Intersticio | Citosol |
|---|---|---|---|---|---|
| Cationes | $Na^+$ | 142 | 153 | 145 | ca. 12 |
| | $K^+$ | 4,3 | 4,6 | 4,4 | ca. 140 |
| | $Ca^{2+}$ libre | 3,2 (1,6*) | 3,2 (1,6) | 3,0 (1,5) | <0,001 |
| | $Mg^{2+}$ libre | 1,0 (0,5**) | 1,0 (0,5) | 0,9 (0,45) | 1,6 |
| | Suma | 150 | 162 | 153 | ca. 152 |
| Aniones | $Cl^-$ | 104 | 112 | 117 | ca. 3 |
| | $HCO_3^-$ | 24 | 36 | 27 | 10 |
| | Fosfato inorgánico | 2 | 2,2 | 2,3 | ca. 30 |
| | *Proteínas* | 14 | 15 | 0,4 | ca. 54 |
| | Otros | 5,9 | 6,3 | 6,2 | ca. 54 |
| | Suma | 150 | 162 | 153 | ca. 152 |

* Ca total en plasma 2,5 mmol/l; **mg total en plasma 0,9 mmol/l

D. Concentraciones de las inmunoglobulinas en el suero



(Según Hobbs)

## **Defensa inmune** Principios fundamentales

El cuerpo dispone de una defensa inmune *inespecífica, congénita* y otra *específica, adquirida o adaptativa* frente a microorganismos (bacterias, virus, hongos, parásitos) y macromoléculas «extrañas». Todos representan antígenos, que determinan una respuesta inmune específica con activación y ampliación de los linfocitos TyB específicos para el antígeno (denominadas células T y B). Las células B se diferencian a *células plasmáticas,* que producen anticuerpos específicos (inmunoglobulinas, Ig) (C). Las *funciones de las Ig* son: a) neutralizar el antígeno, b) opsonizarlo y c) activar el sistema del complemento. Estos mecanismos muy específicos consiguen reconocer el antígeno, lo que permite su eliminación de una forma relativamente inespecífica. Además, las células TyB de memoria consiguen mantener «en el recuerdo» el antígeno: memoria inmuno*lógica.*

De las *células precursoras linfáticas,* que carecen todavía de receptores antigénicos, se origina mediante maduración en el timo (células T) o la *médula ósea* (células B) un repertorio de $10^8$ células ToB distintas contra un antígeno concreto ( = monoespecíficas). Dichos linfocitos todavía «vírgenes» atraviesan el organismo (sangre -4 tejidos linfáticos periféricos -» linfa -> sangre). Cuando una célula se encuentra con «su» antígeno, lo que suele suceder en los órganos linfáticos, se produce su amplificación **(selección y** proliferación **clónales) y** se producen numerosas células hijas monoespecíficas, que se diferencian a células plasmáticas o células T «armadas», que permiten la eliminación final del antígeno.

Los linfocitos con receptores frente a los propios tejidos corporales se eliminan de forma precoz tras ser reconocidos en el timo o la médula ósea. Esta **delección clonal** constituye un sistema de tolerancia **¡nmunológica** *(central).* El sistema inmune «aprende» a distinguir lo propio *tie* lo ajeno desde el nacimiento. Las sustancias con las que haya tenido contacto en este momento se consideran en general durante toda la vida como propias, mientras que las que aparecen después se consideran extrañas. Cuando falla esta distinción, se producen las enfermedades *autoinmunes.*

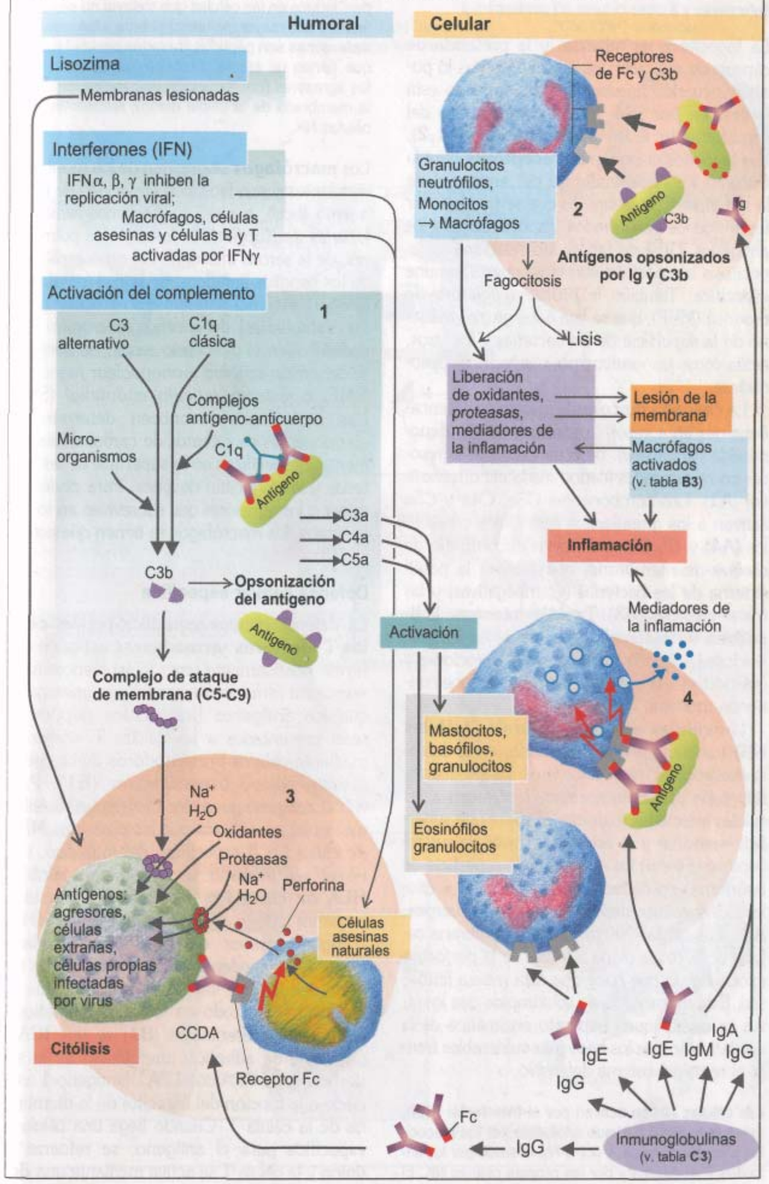
El sistema inespecífico no consigue, por ejemplo tras la primoinfección del sarampión, evitar que los virus se multipliquen y diseminen por ell organismo, por lo que aparece la enfermedad. La respuesta inmune específica con células T asesinas (B2) e inmunoglobulinas (primere IgM, luego IgG; C3) entra en acción con lentitud (respuesta primaria o sensibilización), pero después consigue inutilizar al agresor, corcuración del proceso. Cuando se produce une segunda infección, se produce con rapidez IgG (respuesta secundaria) y los virus se eliminan desde el principio, sin que se produzca enfermedad: inmunidad. Este estado también se puede conseguir mediante *vacunas* con etl antígeno responsable: *inmunización* acíiuc· La inmunización pasiua se consigue inyectando inmunoglobulinas *(«suero»).*

### Defensa inespecífica

La defensa inespecífica (A) se realiza con sustancias defensivas disueltas en el plasma como la lisozima y los *factores del complemmentó* (Al) y con las *células asesinas naíurales* (células NK) y los fagocitos *(macrófagos* en el tejido que se originan a partir de los mojínocitos circulantes y granuloa'tos neutro/ios; A2). Por último, en la médula ósea se producen monocitos y granulocitos eosinófilos, que se distribuyen por el organismo.! Cuando estas células se encuentran con un agresor, son atraídas por diversas quimio*ciíñas* (IL-8) (quimioíaxis), para las que poseen receptores (para IL-8, por ejemplo CXCRl y 2). De este modo se convierten en células migratorias, que, tras unirse al endotelio mediante las selectinas (Vnarginación), lo atraviesan *(diapedesis)* para fagocitar al agresor y destruirlo con la lisozima (entre otros), con oxidantes como el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) y los radicales de oxígeno ($O_2$', OH-, $^1O_2$) o el monóxido *de nitrógeno* (NO) y «digerirlo» con las enzimas lisosomales *(tisis).* Cuando el antígeno es demasiado grande (p. ej., gusanos), las sustancias defensivas (como las proteases y las proteínas *citotóxiM*cas) también se exocitan.

En condiciones normales, la concentración de oxidantes se mantiene baja gracias a enzimas reductoras, como la catalasa y la superóxido dismutasa. Cuando se activan los macrófagos (B3), se rompe este equilibrio para poder emplear todo el poder bactericida de los oxidantes. La inflamación así pro-

**A. Respuesta inmune inespecífica, reforzada por anticuerpos específicos**


Humoral
Celular
Lisozima
Membranas lesionadas
Interferones (IFN)
IFNα, β, γ inhiben la replicación viral;
Macrófagos, células asesinas y células B y T activadas por IFNγ
Activación del complemento
1
C3 alternativo
C1q clásica
Complejos antígeno-anticuerpo
Micro-organismos
C1q
Antígeno
C3a
C4a
C5a
C3b
Opsonización del antígeno
Antígeno
Complejo de ataque de membrana (C5-C9)
Receptores de Fc y C3b
Granulocitos neutrófilos, Monocitos → Macrófagos
2
Antígeno
C3b
Ig
Antígenos opsonizados por Ig y C3b
Fagocitosis
Lisis
Liberación de oxidantes, proteasas, mediadores de la inflamación
Lesión de la membrana
Macrófagos activados (v. tabla B3)
Inflamación
Mediadores de la inflamación
Activación
4
Mastocitos, basófilos, granulocitos
Eosinófilos granulocitos
Antígeno
3
Na⁺ H₂O
Oxidantes
Proteasas
Na⁺ H₂O
Perforina
Antígenos: agresores, células extrañas, células propias infectadas por virus
Células asesinas naturales
CCDA
Receptor Fc
Citólisis
Fc
IgG
IgE
IgG
IgE
IgM
IgA
IgG
IgG
Inmunoglobulinas (v. tabla C3)

ducida (A2,4) puede lesionar también a las células defensivas y a otras células corporales.

La fagocitosis se refuerza (y la presencia de cápsula de polisacáridos en las bacterias lo posibilita) cuando la superficie del antígeno está «revestida» por IgM, IgG o componentes del complemento C3b (opsonización, Al,2). Los fagocitos disponen de **receptores** para la fracción Fc (independiente del antígeno) de la Ig y para C3b, sobre los que se pueden unir los antígenos opsonizados (importante para los antígenos TI). Este fenómeno relaciona la fagocitosis inespecífica con la respuesta inmune específica. También la *proteína tigadora de mañosa* (MBP), que se liga a los grupos maño de la superficie de las bacterias y los virus, actúa como un «anticuerpo inespecífico» opsonizante.

La cascada de complemento se desencadena por un agresor, opsonizado con Ig (denominada *vía clásica),* pero también por agresores no opsonizados (denominada *vía alternativa)* (Al). Los componentes C3a, C4a y C5a activan a los granulocitos eosinófilos y basófilos (A4) y C5-C9 constituyen el *complejo de ataque de membrana,* que perfora la pared externa de las bacterias (gramnegativas) y las mata: citólisis (A3). También interviene la **lisozima** (= muramidasa), presente en los granulocitos, el plasma, la linfa **y** las secreciones **y** que destruye la pared de las bacterias que contienen mureína.

Las **células** asesinas naturales **(células NK)** también están especializadas en la defensa inespecífica frente a los virus, las micobacterias y las células tumorales. Reconocen a las células infectadas y tumorales sobre una superficie «extraña» y se acoplan a través de sus receptores Fc con los antígenos de superficie de las mismas opsonizados con IgG (CCDA = citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; A3). Las células NK rompen la membrana celular de la célula diana a través de la per/orina exocitada, que hace que ésta muera *(atollsis).* Este mecanismo no sólo impide que los virus se multipliquen (¡aparato enzimático de la célula!), sino que los hace más vulnerables frente al resto del sistema defensivo.

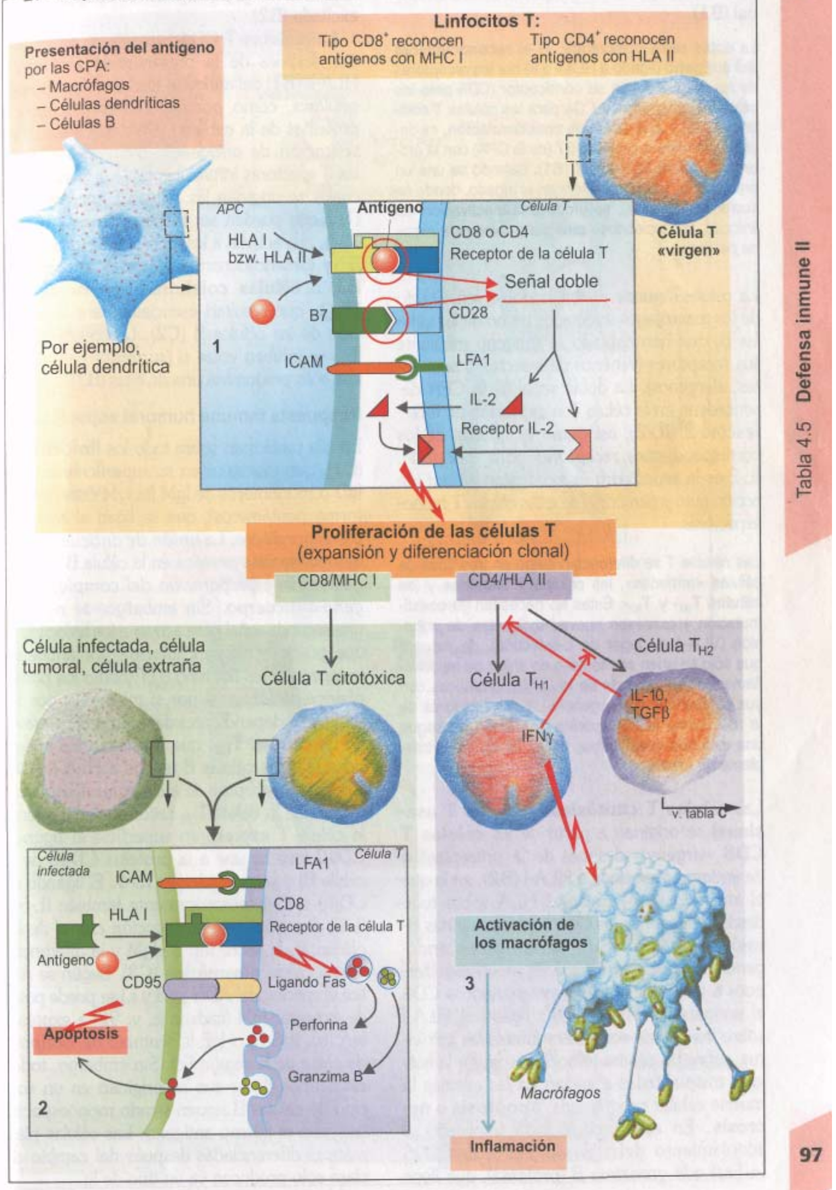
Las células NK se activan por el **interferón (IFN),** sobre todo IFNa y β, que se liberan por los leucocitos y los fibroblastos, y por IFNy, liberado por los linfocitos T activados y por las propias células NK. El IFN, que se libera sobre todo por las células ¡nfectÍB das, induce en las células que todavía no se han ¡n-l fectado una mayor resistencia frente a los virus. Lal defensinas son péptidos liberados por los fagocitos que tienen un efecto citotóxico inespecífico sobre los agresores (por formación de canales iónicos en la membrana de la célula diana), resistentes a la¡ células NK.

Los macrófagos se originan de los monocit· circulantes o son fijos (con capacidad de movímiento local), a nivel de los senos hepático *(células de Kupffer),* de los alvéolos pulmonares, de la serosa intestinal, del seno esplénico de los ganglios linfáticos, de la piel *(células de Langerhans),* del revestimiento articular *(células A sinoviales), del* encéfalo *(microglía)* y de endotelio (en el glomérulo renal). Su conjunto se denomina sistema mononuc/ear *fagocítico* (SMF) o sistema *retículo endotelial* (SRE). Los macrófagos reconocen determinados componentes de hidratos de carbono relativamente inespecíficos en la superficie de las bacterias y las fagocitan después. Para poder eliminar a los agresores que sobreviven en los faflgosomas, los macrófagos se tienen que activa™ (v. B3).

### Defensa celular específica

La defensa inmune específica por las **células T** efectoras «armadas» se activa de una forma relativamente lenta (días) (denominada *respuesta inmune retrasada)* y se encarga de! que los antígenos (fragmentos peptídicos| sean presentados a las células T «vírgenes! mediante *células presentadoras de antígeno* «profesionales»: presentación **(Bl).** Para! ello el antígeno queda incluido en un «bolsillo» 1 molecular constituido por las proteínas MHCl de cíase *I o II* específicas del individuo, quel en el ser humano se denominan tambiéll **HLA** de **clase I y II** (antígeno leucocitarioi humano) (el gen correspondiente es el MHC, complejo mayor de histocompatibilidad). Como CPA pueden actuar por ejemplo las *células dendríticas* infectadas por virus que sel localizan sobre todo en los tejidos linfáticos. Durante la presentación (Bl) se une ICAM; (molécula de adhesión intercelular) de la suíperficie de la CPA con LFAl (antígeno-1 asociado a la función del linfocito) de la membrana de la célula T. Cuando llega una célula T específica para el antígeno, se refuerza la unión y la célula T se activa mediante una do- j

## B. Respuesta inmune específica: activación de las células T


Linfocitos T:
Tipo CD8⁺ reconocen antígenos con MHC I
Tipo CD4⁺ reconocen antígenos con HLA II
Presentación del antígeno por las CPA:
– Macrófagos
– Células dendríticas
– Células B
APC
Antígeno
Célula T
HLA I bzw. HLA II
CD8 o CD4
Receptor de la célula T
Célula T «virgen»
Señal doble
B7
CD28
Por ejemplo, célula dendrítica
1
ICAM
LFA1
IL-2
Receptor IL-2
Proliferación de las células T
(expansión y diferenciación clonal)
CD8/MHC I
CD4/HLA II
Célula infectada, célula tumoral, célula extraña
Célula T citotóxica
Célula T_H1
Célula T_H2
IL-10, TGFβ
IFNγ
v. tabla C
Célula infectada
Célula T
ICAM
LFA1
HLA I
CD8
Receptor de la célula T
Antígeno
CD95
Ligando Fas
Perforina
Apoptosis
Granzima B
2
Activación de los macrófagos
3
Macrófagos
Inflamación

**ble señal,** que desencadena la selección clonal (Bl).

La doble señal comprende: 1) el **reconocimiento del** antigeno (ligado a HLA-I o II) por los *receptores de las células T* con su *correceptor* (CD8 para las células T cltotóxicas o CD4 para las células T colaboradoras) y 2) la **señal de coestimulación, es** decir, la unión de la proteína B7 (de la CPA) con la proteína CD28 de la célula T (B1). Cuando se une un antígeno sin coestlmulaclón (en el hígado, donde no suelen existir CPA), se produce la inactivación del linfocito, produciéndose **anergia** o *tolerancia inmune periférica.*

*La* célula T puede recibir la doble señal tanto de los macrófagos infectados como de las células B, que han captado el antígeno mediante sus receptores (venenos de insectos o serpientes, alérgenos). La doble señal de la CPA desencadena en la célula T la expresión de iníer-*¡eucina-2* (IL-2), así como la síntesis de los correspondientes *receptores para IL-2* (Bl). IL-2 es la *señal para Ia expansión clona!* (de acción auto y paracrina) de estas células T monoespecíficas.

Las células T se diferencian luego en tres tipos de células «armadas», las células **T asesinas y** las **células** $T_{H1}$- **y** $T_{H2}$-. Éstas no necesitan ya coestimulación y expresan nuevas moléculas de adhesión (VLA-4 en lugar de L-selectina), de manera que sólo se unen al endotelio en áreas de tejido inflamadas (en lugar de en los tejidos linfáticos con sus células madre «vírgenes»). Los inhibidores de la IL-2, como la *ciclosporina A,* pueden conseguir una *inmunosupresión* muy eficaz (p. ej., en el trasplante de órganos).

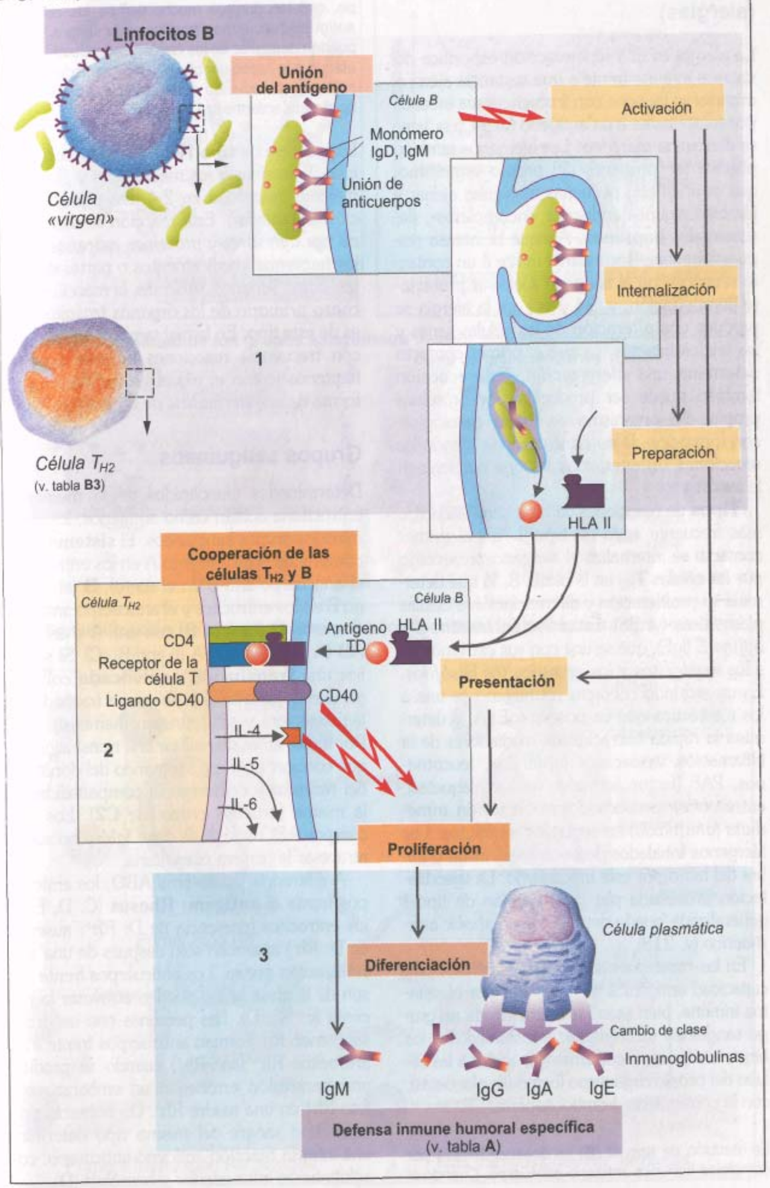
Las **células T** citotóxicas **(células T asesinas)** se originan a partir de las **células T** CD8 «vírgenes» después de la presentación de antígenos asociada a HLA-I (B2), en la que el antígeno se ha unido al HLA sobre todo desde el citosol de las CPA (virus, proteínas c¡tosólicas: *presentación de antígenos endógenos).* Las células T asesinas reconocen después a través de su receptor asociado a CD8 el antígeno correspondiente ligado al HLA-I sobre las células corporales infectadas por virus, sobre las células tumorales y sobre las células trasplantadas e inician en las mismas Ia muerte celular programada: apoptosis o necrosis. En este proceso está implicado el acoplamiento del *ligando Fas* con CD95 (= Fas) o la *granzima B* (proteasa), que llega al interior de la célula a través de la per/orina, excitada (B2).

Las **células T CD4** «vírgenes» se convierten después de la presentación asociada a HLA-II (Bl) del antígeno (de las vesículas intra-celulares, como por ejemplo las bacterias o proteínas de la cubierta viral fagocitadas: presentación *de antígenos exógenos)* en células T efectoras inmaduras ($T_H$o), a partir de las, cuales se originan las células T colaboradoras ($T_H$), que pueden ser inflamatorias (tipo IJ $T_{H1}$), que activan a los macrófagos mediante el] IPNγ (desencadenamiento de la inflamación;, **B3)** o **células colaboradoras** de tipo **2** ($T_{H2}$), que resultan esenciales para la activa-B ción de las células B (C2). Las células $T_{H1}$ y · $T_{H2}$ se inhiben entre sí *(supresión),* de forma · que sólo predomina una de ellas (B3).

### **Respuesta inmune** humoral **específica**

En ella participan sobre todo los linfocitos B (Cl), que muestran en su superficie anclados i IgD o monómeros de IgM (la IgM disuelta con-1 forma pentámeros), que se ligan al antígeno I correspondiente. La unión *de anticuerpos* así i desencadenada provoca en la célula B la inter-1 *nalización* y *preparación del complejo antí- ı geno-anticuerpo.* Sin embargo, se necesita! una segunda señal para activar a los linfocitos B, que puede ser desencadenada por antígenos ; independientes del timo o IT (como los polisa- ; cáridos bacterianos) por sí mismos o por los ] antígenos dependientes del timo o DT a través | de las **células** $T_{H2}$, que presentan los antígenos DT a las células B unidos a HLA-II (C2). Cuando el *receptor de las células T asociado a CD4* de la célula $T_{H2}$ reconoce al antígeno, la célula T expresa en superficie el *ligando CD40* (que se une a la proteína CD40 de la célula B) y secreta además IL-4. El ligando de ; CD40 e IL-4 (posteriormente también IL-5 e i IL-6) desencadenan la *selección clona!* de las , células B, la secreción de IgM y la diferenciación a célula plasmática (C3). Según se realice el splicing del ADN (v. 8 y s.) se puede pasar , de expresar IgM (cadena μ; ν. 92) a expresar IgA (α), IgG (γ) o IgE (ε) (cambio de ¡sotipo o de *clase* de la región Fc). Sin embargo, todos estos tipos de Ig que se originan en un solo clon de células B siguen siendo monoespecíficos para el mismo antígeno. Las células plasmáticas diferenciadas después del cambio de clase sólo producen ya un tipo de Ig.

C. **Respuesta inmune específica: activación de las células B**



## Reacciones de hipersensibilidad (alergias)

La alergia *es* una hiperreacción específica del sistema inmune frente a una sustancia ajena al organismo (aunque con frecuencia sea inocua), por tanto frente a un antígeno (v. 94 y ss.) que se denomina *alérgeno.* Los alérgenos también pueden ser proteínas del propio organismo, que se unen con pequeñas moléculas ajenas y también algunos antígenos «incompletos», denominados haptenos. Aunque la intensa respuesta inmune (secundaria) frente a un contacto repetido con el antígeno suele ser protectora (inmunización; v. 94 y ss.), en la alergia se produce una *alteración* de las células sanas y los tejidos intactos, ya que el primer contacto determina una *aiergización.* Esta reacción también puede ser producida por proteínas propias del organismo de forma patológica, con formación de aufoanticuerpos, siendo las *reacciones inflamatorias* las que determinan la lesión.

Tipos de reacciones de hipersensibilidad: la más frecuente es la de **tipo I.** En el primer contacto se internaliza el alérgeno presentado por las células $T_{H2}$ en la célula B, lo que determina su proliferación y diferenciación a células plasmáticas (v. 98). Éstas liberan ¡nmunogío*bulina E* (IgE), que se une con sus extremos Fc a los mastociíos y *los granuladlos basófilos.* En un segundo contacto el antígeno se une a los mastocitos que ya poseen IgE (A) y determina la rápida liberación de mediadores de la inflamación vasoactivos (histamina, leucotrienos, PAF [factor activador de las plaquetas], entre otros), provocando una *reacción inmediata (anafilaxia)* en segundos a minutos. Los alérgenos inhalados desencadenan asma y fiebre del heno por este mecanismo. La vasodilatación provocada por una reacción de tipo I generalizada puede determinar un shocíc αηα*filáctico* (v. 218).

En las reacciones de tipo **II** las *células* con capacidad antigénica son atacadas por el sistema inmune, bien sean los eritrocitos de un grupo sanguíneo incompatible transfundidos o los *haptenos* (p. ej., medicamentos) unidos a las células del propio organismo (como las plaquetas), con la consiguiente trombocitopenia.

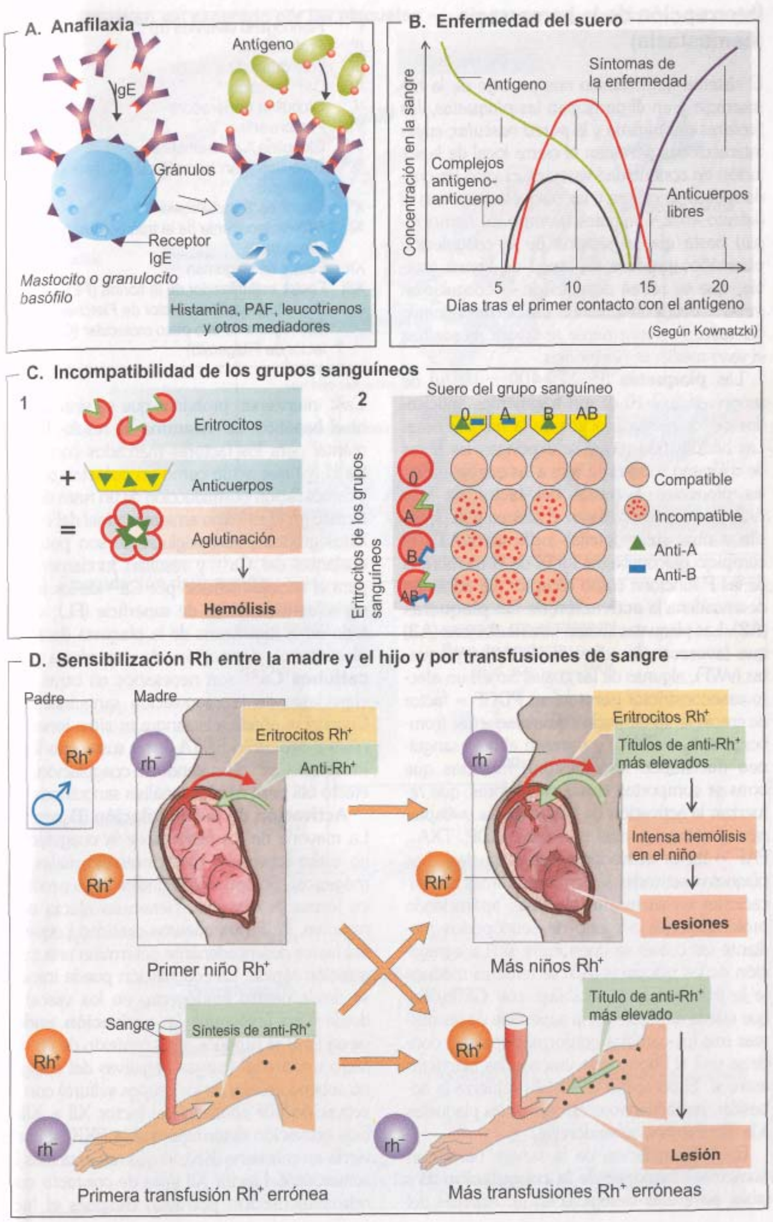
La reacción de **tipo III** (B) es desencadenada por complejos inmunes antígeno-anticuerpo. Cuando el antígeno se encuentra en exceso frente al anticuéis po, circulan durante mucho tiempo los compfe/ojBJ *antígeno-anticuerpo disueltos* en la sangre (B) y sel pueden depositar en los capilares, produciéndose el B ataque a la pared endotellal del sistema del comple·mentó y apareciendo dolor articular y fiebre (la de-·nominada *enfermedad del suero,* B).

La reacción de tipo IV es mediada por las ce- · lulas T asesinas y los macrófagos y alcanza Ia B máxima intensidad en 2-4 días (tipo de readBJ ción «retardada»). Esta reacción se desencade-B na por agresores y proteínas extrañas, cornel los *haptenos* (medicamentos o partes de piar· tas, como venenos). Además, la reacción de re· chazo primario de *los órganos trasplan*fados· es de este tipo. En la piel también se producen· con frecuencia reacciones de este tipo po· haptenos (como el níquel en los tatuajes), en· forma de una *dermatitis de contacto.*

## Grupos sanguíneos

Determinados glucolípidos de la membranal eritrocitaria actúan como antígenos, los denoH minados grupos sanguíneos. El sistema ABO comprende A (el antígeno A en los eritrocitos y I el anticuerpo anti-B en el suero), B (el antíge-B no B en los eritrocitos y el anticuerpo anti-A en· el suero), O (ni A ni B, con anti-A y anti-B) oí AB (A + B, sin anti-A ni anti-B) (C). Si se rea-1 liza una transfusión equivocada con san-· gre AoB, los eritrocitos se unen a través de IgM (aglutinación) y se destruyen (hemolisis; Cl). , Por tanto, antes de realizar una transfusión hay I que conocer el grupo sanguíneo del donante y I del receptor y demostrar la compatibilidad de J la misma (pruebas cruzadas; C2). Los anti- ] cuerpos ABO son de la clase IgM y no suelen atravesar la barrera placentaria.

**A** diferencia del sistema ABO, los anticuer- **I** pos frente al antígeno **Rhesus** (C, D, E) de **I** los eritrocitos (presencia de D: $Rh^+$; ausencia» de D: *Rh")* aparecen sólo después de una sen*sibilización* previa. Los anticuerpos frente a D son de la clase IgG y pueden atravesar Ia placenta (v. 93, D). Las personas con un grupo I sanguíneo Rh' forman anticuerpos frente a los eritrocitos $Rh^+$ (anti-$Rh^+$) cuando se produce una transfusión errónea o un embarazo con feto $Rh^+$ en una madre Rh~. Un contacto posterior con sangre del mismo tipo determina una intensa reacción antígeno-anticuerpo, con aglutinación intravascular y hemolisis (D).


A. Anafilaxia
Antígeno
IgE
Gránulos
Receptor IgE
Mastocito o granulocito basófilo
Histamina, PAF, leucotrienos y otros mediadores
B. Enfermedad del suero
Concentración en la sangre
Antígeno
Síntomas de la enfermedad
Complejos antígeno-anticuerpo
Anticuerpos libres
5
10
15
20
Días tras el primer contacto con el antígeno
(Según Kownatzki)
C. Incompatibilidad de los grupos sanguíneos
1
Eritrocitos
+
Anticuerpos
=
Aglutinación
Hemólisis
2
Suero del grupo sanguíneo
0
A
B
AB
Eritrocitos de los grupos sanguíneos
0
A
B
AB
Compatible
Incompatible
Anti-A
Anti-B
D. Sensibilización Rh entre la madre y el hijo y por transfusiones de sangre
Padre
Madre
Rh+
rh−
Eritrocitos Rh+
Anti-Rh+
Rh+
Primer niño Rh+
rh−
Eritrocitos Rh+
Títulos de anti-Rh+ más elevados
Intensa hemólisis en el niño
Lesiones
Rh+
Más niños Rh+
Sangre
Síntesis de anti-Rh+
Rh+
rh−
Primera transfusión Rh+ errónea
Título de anti-Rh+ más elevado
Rh+
Lesión
rh−
Más transfusiones Rh+ erróneas

## Interrupción de la hemorragia (hemostasia)

H sistema hemostásico nos protege de la hemorragia y en él participan las *plaquetas, los factores del plasma* y la pared *vascular,* cuyas interacciones permiten el cierre local de la solución de continuidad vascular. El vaso lesionado reduce su calibre y las plaquetas taponan el defecto en 2-4 minutos *(tiempo de hemorragia)* hasta que el sistema de la coagulación plasmático produce un tapón de fibrina estable, que se *retrae* después de la coagulación *(retracción),* consiguiendo un cierre definitivo del vaso. Posteriormente se puede recanalizar el vaso mediante /ibrinó/isis.

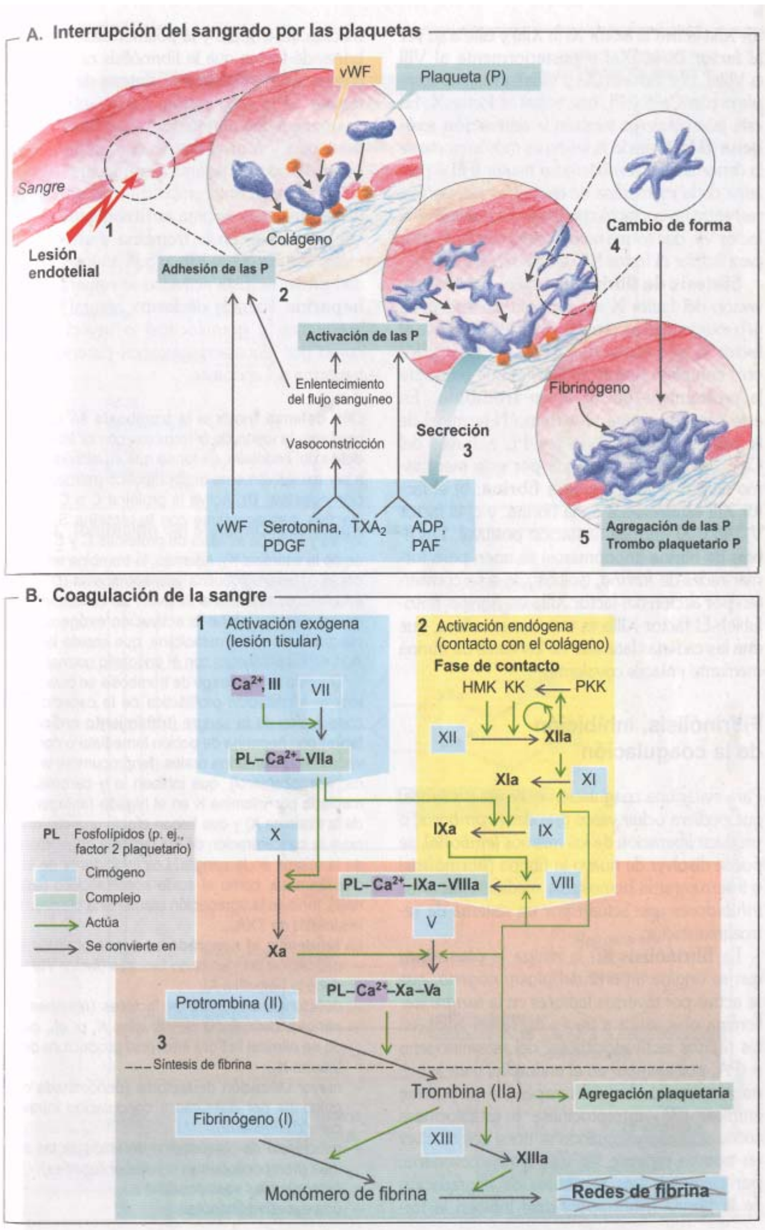
Las plaquetas (P; 170-400 · $10^3$/µ1 de sangre; vida 7-10 d) son fragmentos anucleados de los megacariocitos de la médula ósea. Las heridas hacen que se expongan las fibras de colágeno subendoteliales a las que se anclan las plaquetas a través del factor de von Willebrand (que circula en el plasma y se deposita a nivel subendotelial) (adhesión; Al). El complejo glucoproteína Ib/K de la membrana de las P funciona como receptor. La adhesión desencadena la activación de **las** plaquetas (A2). Las plaquetas liberan otras sustancias (A3) que favorecen la adhesión de otras plaquetas (vWF), algunas de las cuales tienen un efecto vasoconstrictor (serotonina, PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; tromboxano $A_2 = TXA_2$) y retrasan el flujo sanguíneo (facilitando la adhesión), mientras que otras se comportan como mediadores, que refuerzan la activación de las plaquetas y «capturan» y activan a más plaquetas (ADP, $TXA_2$, PAF = factor activador de las plaquetas). Las plaquetas activadas sufren importantes modificaciones en su morfología (A4), apareciendo prolongaciones a modo de seudópodos mediante las cuales se unen entre sí. La agregación de las plaquetas (A5) se refuerza mediante la trombina y se estabiliza con GPllb/IlIa, que queda expuesto en la superficie de las mismas tras los cambios confo'macionales y donde se une al fibrinógeno uniendo las plaquetas entre sí. El complejo GPIIb/IIIa refuerza la adhesión, posibilitando el anclaje de las plaquetas a la fibronectina subendoteLal.

En la coagulación de la sangre participan numerosos factores **de la coagulación (B y** tabla; semividas biológicas **en** h). Además del

| | | |
|---|---|---|
| I | Fibrinógeno semlvlda (h) | 9872 |
| $II^k$ | Protromblna | |
| III | Tromboplastina tisular | |
| IV | $Ca^{2*}$ ionizado | |
| V | Globulina aceleradora | 20 |
| $VII^K$ | Proconvertina | 5 |
| VIII | Globulina A antihemofilia | 12 |
| $IX^K$ | Globulina B antihemofilia (PTC, factor Christmas) | 24 |
| $X^K$ | Factor de Stuart-Prower | 30 |
| XI | PTA (antecedente de la tromboplastina plasmática) | 48 |
| XII | Factor de Hageman | 50 |
| XIII | Factor estabilizador de la fibrina (FEF) | 250 |
| - | Precalicreína (PKK; factor de Fletcher) | |
| - | Cininogeno de alto peso molecular (CAP; factor de Fitzgerald) | |

$Ca^{2+}$ intervienen proteínas que se sintetizan ι nivel hepático. La vitamina K resulta fundamental para los factores marcados con la la tra K, ya que actúa como un cofactor para la γ-carboxilación postraducción de un resto de glutamato en el extremo aminoterminal del factoi Estos grupos γ carboxiglutamilo son potentes quelantes del $Ca^{2+}$ y resultan fundamentales para el anclaje mediado por $Ca^{2+}$ de los factores a los fosfolípidos de superficie (FL), sobre todo en la membrana de la plaqueta (factor 31 plaquetario): *formación de complejos*. Los cationes $Ca^{2+}$ son necesarios en otras muchas fases de la coagulación sanguínea (B). Cuando se añade a la sangre in uiíro iones cB írato u *oxalato* o *EDTA,* estas sustancias ligan los iones $Ca^{2+}$ dificultando la coagulación, un efecto útil para muchos análisis sanguíneos, j

Activación de **la** coagulación (B, arriba)¡| La mayoría de los factores de la coagulación no están activos en condiciones normales fci*mógenos)*. Su ocíiuación (índice a) se produce en forma de cascada. Tienen un efecto acufj mulativo, de forma que una cantidad pequeñáj del factor desencadenante determina una coas gulación rápida. La coagulación puede iniciarse desde dentro (endógena, en los vasos) *o desde* fuera *(exógena)*. La activación endógena (B2) se produce en el contexto de un deH *fecto endotelial* (cargas negativas del colágeno subendotelial y de los grupos sulfuro) con la activación por contacto del factor XII a XIIa. Esta activación determina que la PKK se convierta en calicreína (KK), lo que refuerza más la activación del factor XII *(fase de contacto coa* retroalimentación positiva). Después el fac-


A. Interrupción del sangrado por las plaquetas
vWF
Plaqueta (P)
Sangre
1
Lesión endotelial
Colágeno
Adhesión de las P
2
Activación de las P
Enlentecimiento del flujo sanguíneo
Vasoconstricción
Secreción
3
vWF
Serotonina, PDGF
TXA2
ADP, PAF
Cambio de forma
4
Fibrinógeno
5
Agregación de las P
Trombo plaquetario P
B. Coagulación de la sangre
1 Activación exógena (lesión tisular)
Ca2+, III
VII
PL–Ca2+–VIIa
2 Activación endógena (contacto con el colágeno)
Fase de contacto
HMK KK
PKK
XII
XIIa
XIa
XI
IXa
IX
X
PL–Ca2+–IXa–VIIIa
VIII
V
Xa
PL–Ca2+–Xa–Va
PL Fosfolípidos (p. ej., factor 2 plaquetario)
Cimógeno
Complejo
Actúa
Se convierte en
Protrombina (II)
3
Síntesis de fibrina
Trombina (IIa)
Agregación plaquetaria
Fibrinógeno (I)
XIII
XIIIa
Monómero de fibrina
Redes de fibrina

tor XIIa activa al factor XI (a XIa) y éste a su vez al factor IX (a IXa) y posteriormente al VIII (a Villa). Los factores IXa y Villa forman un complejo con Ca$^{2+}$ y PL que activa al factor X. En esta fase converge también la activación **exógena** (Bl). Cuando la lesión es muy importante la denominada *trombocinasa tisular* (FIII = proteina de la membrana de las células no vasculares) entra en contacto con la sangre y se activa el factor VII, que forma un complejo con Ca$^{2+}$ y PL para activar al factor X (y también al IX).

Síntesis de fibrina (B, abajo). Tras la activación del factor X a Xa por la vía endógena y/o exógena (más rápida), el factor Xa activa al factor V, que forma (Va) junto con Ca$^{2+}$ y PL otro complejo («protrombinasa») que convierte la protrombina (factor H) en trombina. En este paso se separa el extremo N-terminal de la protrombina fijado a los PL a través del Ca$^{2+}$. La trombina liberada por este mecanismo activa: a) fibrinógeno a fibrina; b) el factor XIH estabilizador de la fibrina, y c) el factor V, VIII y XI (retroalimentación positiva). Las fibras de fibrina (monómeros) se unen para formar redes de *fibrina,* (soluble), que se convierten por acción del factor XIIIa en /¡ferina, (insoluble). El factor XIHa es una transamidasa, que une las cadenas laterales de las fibras de fibrina mediante enlaces covalentes.

## Fibrinólisis, inhibición de la coagulación

Para evitar una coagulación excesiva (trombos] que pudiera ocluir vasos grandes *(trombosis)* o producir liberación de los mismos *(embolia),* se puede disolver de nuevo la fibrina *(fibrinólisis)* o interrumpir la hemostasia mediante *factores inhibidores* que actúan por un sistema de retroalimentación.

La fibrinólisis (C) la realiza la plasmina, que se origina a partir del *plasminógeno,* que se activa por diversos factores en la sangre (calicreína plasmática a través del factor XIIa), en los tejidos (activador tisular del plasminógeno = tPA, por ejemplo en el endotelio) y en la orina (urocinasa). A nivel terapéutico se pueden emplear tPA, estreptocinasa o estafilocinasa como activadores, cuando se tiene que disolver un trombo reciente (en una arteria coronaria, por ejemplo). Los productos de degradación de la fibrina *(fibrinopéptidos)* inhiben la formación del trombo y la polimerización de la fibrina, de forma que la fibrinólisis no se puede contrarrestar mediante la síntesis de más sustancias de la coagulación. La a$_2$-antiplasmina se opone a una fibrinólisis exagerada de forma fisiológica y a nivel terapéutico se puede emplear el ácido tranexámico con igual fin.

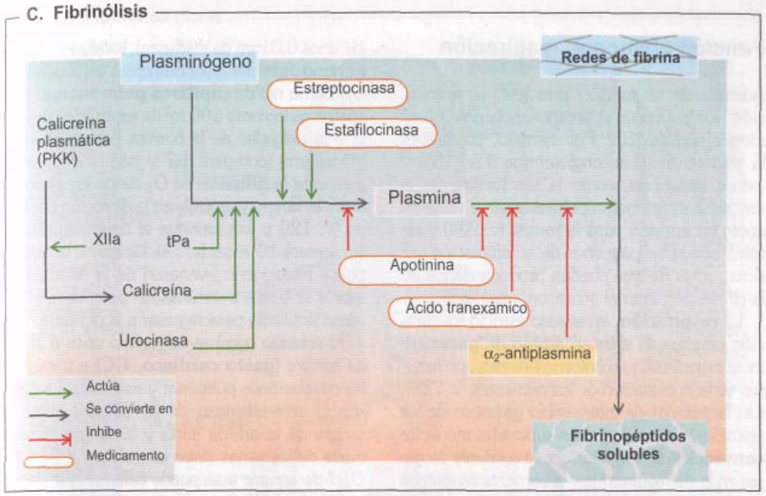
La proteína antitrombótica más importante del plasma es la serpina antitrombina III (D), que se forma con la trombina y el complejo factor IXa$_1$Xa$_1$XIa y XIIa y que inhibe su actividad proteasa. Esta actividad se refuerza por heparina liberada de forma natural (por los mastocitos y granulocitos) o inyectada, asi como por glucosaminglucanos parecidos a B heparina del endotelio.

Otra **defensa** frente **a la trombosis** se consigue mediante la unión de la trombina con la *trombomodulina* del endotelio, de forma que su actividad pasa a ser exclusivamente antitrombótica (retroalimentación negativa; D). Activa la proteína C a Ca y ésta inactiva, tras acoplarse con la proteína S, al factor Va y Villa (la síntesis de proteínas CyS depende de la vitamina K). Además, la trombina se inhibe por la a$_2$-macroglobulina y α,-antitripsina (D). En el endotelio se sintetiza el *inhibidor de la tromboplastina tisular,* que inhibe la activación exógena de la coagulación, y la *prostaciclina,* que impide la adhesión de las plaquetas con el endotelio normal.

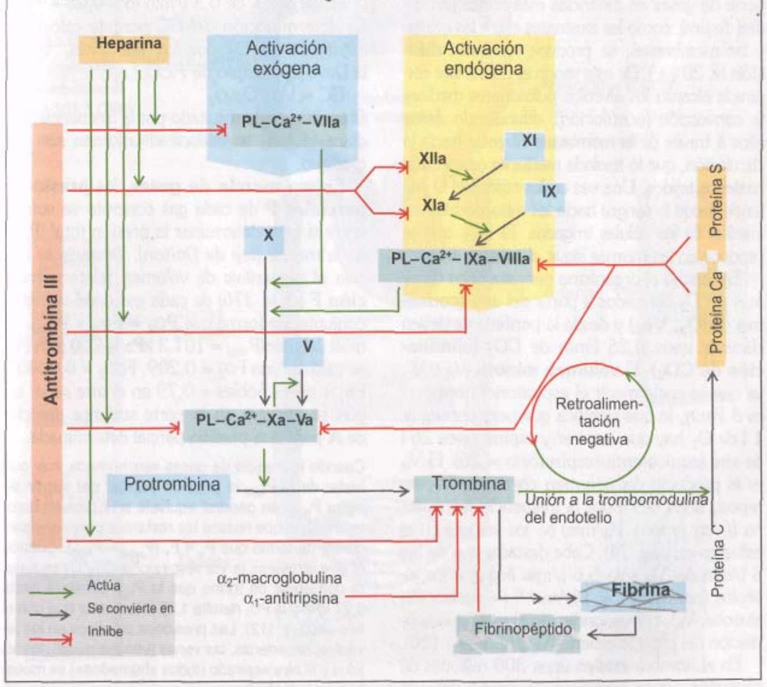
Cuando existe riesgo de trombosis se puede realizar una inhibición profiláctica de la capacidad de coagulación de la sangre **(tratamiento** anticoagulante) con *heparina* de acción inmediata o con derivados de la cumarina orales (fenprocumon, warfarina, acenocumarol), que inhiben la -^carboxílación mediada por vitamina K en el hígado *(antagonistas de la vitamina K)* y que tienen efecto una vez disminuye la concentración de los factores dependientes de la misma en la sangre. Los inhibidores de la ciclooxigenasa, como el *ácido acetilsalicilico* (aspirina®), inhiben la agregación plaquetaria bloqueando la síntesis de TXA$_2$. La **tendencia al sangrado** se puede producir por:

- deficiencia congénita de factores (factor VIII produce la hemofilia A),
- deficiencia adquirida de factores *(lesiones hepáticas, deficiencia de vitamina K,* p. ej., cuando se elimina la flora intestinal productora de vitamina K$_2$),
- mayor utilización de factores (denominada coagulopatía por consumo = *coagulación intravascular diseminada),*
- deficiencia de plaquetas o defectos de las mismas *(trombocitopenias o trombocitopatías),*
- determinadas vasculopatías o
- una excesiva fibrinólisis.

C. Fibrinólisis


Plasminógeno
Redes de fibrina
Estreptocinasa
Estafilocinasa
Calicreína plasmática (PKK)
Plasmina
XIIa
tPa
Apotinina
Ácido tranexámico
Calicreína
Urocinasa
α₂-antiplasmina
Actúa
Se convierte en
Inhibe
Medicamento
Fibrinopéptidos solubles

D. Inhibición del sistema de la coagulación


Heparina
Activación exógena
Activación endógena
PL–Ca²⁺–VIIa
XI
XIIa
IX
XIa
X
PL–Ca²⁺–IXa–VIIIa
Proteína S
Proteína Ca
Antitrombina III
V
PL–Ca²⁺–Xa–Va
Retroalimentación negativa
Protrombina
Trombina
Unión a la trombomodulina del endotelio
Proteína C
α₂-macroglobulina
α₁-antitripsina
Fibrina
Fibrinopéptido
Actúa
Se convierte en
Inhibe

## Función pulmonar, respiración

Además de su función principal, la *respiración,* los pulmones desempeñan también /unciones metabólicas. Por ejemplo, convierten la angiotensina I en angiotensina II (v. 184) y extrae sustancias, como la serotonina, de la sangre. La circulación pulmonar sirve también como un *tampón para la sangre* (v. 204) y elimina coágulos pequeños de la circulación venosa, antes de que puedan producir daños en la circulación arterial (¡corazón, encéfalo!).

La respiración, en sentido estricto «respiración externa», es el intercambio de **gases** entre el organismo y su entorno («respiración interna» sería la oxidación de los nutrientes, v. 228). Las largas vías de intercambio gasesoso de los animales multicelulares son superadas mediante convección (v. 24), bien con la corriente de gases en la vía respiratoria y la corriente sanguínea en el sistema circulatorio. Sin embargo, el transporte de gases en distancias más cortas (del orden de μη), como las existentes entre las células y las membranas, se produce mediante difusión (v. 20 y s.). De este modo el $O_2$ del aire respirado alcanza los alvéolos pulmonares mediante convección *(ventilación),* difundiendo desde ellos a través de la membrana alveolar hacia la circulación, que lo traslada mediante convección hasta los tejidos. Una vez en los tejidos el $O_2$ difunde desde la sangre hacia las mitocondrias del interior de las células irrigadas. El $CO_2$ que se produce en las mismas sigue el camino inverso.

En reposo el organismo necesita unos *0,31/* ***min** de* $O_2$ obtenidos a partir del aire **(consumo** de **$O_2$, $Vo_2$)** y desde la periferia se deben eliminar unos 0,25 *l/min de $CO_2$* (eliminación de **$CO_2$) El volumen** minuto ($V_M$ o $V_E$, ya que se suele medir el espiratorio) necesario es *8 l/min,* lo que significa que para conseguir 1 1 de $O_2$ hay que inspirar y espirar unos 26 1 de aire *(equivalente respiratorio* = 26). El $V_M$ es el producto del *volumen corriente* (V^, en reposo unos 0,5 1) por la frecuencia respiratoria (/, en reposo 16/min) (v. los valores en el esfuerzo en pág. 74). Cabe destacar que de los 8 l/min del $V_M$ sólo 5,6 l/min llegan a los alvéolos (para una f = $16/mirr^1$) (= ventilación alveolar, $V_A$), correspondiendo el resto a la ventilación del espacio muerto (Vg^) (v. 114 y 120).

En el hombre existen unos **300** millones de **alvéolos,** unas vesículas de pared delgada (de unos 0,3 mm de diámetro), localizadas en el **j** extremo distal del árbol bronquial. Se rodean de una densa red de **capilares** pulmonares. Sus aproximadamente 100 $m^2$de superficie conjunta **y** la delgadez de la barrera hematoalveolar (pocas μιτη) (compare 1.7 **y** pág. 22) permite aumentar la difusión de **$O_2$** desde los alvéolos hacia la sangre **y** de $CO_2$ en la dirección contraria (v. 120 **y ss.),** aunque el consumo de **$O_2$ I** aumentara 10 veces (v. **74).** Después, la sangre pobre en oxígeno («venosa») de la arteria pulmonar se vuelve **a** «arterializan· **y** atraviesa el corazón izquierdo para regresar a la periferia.

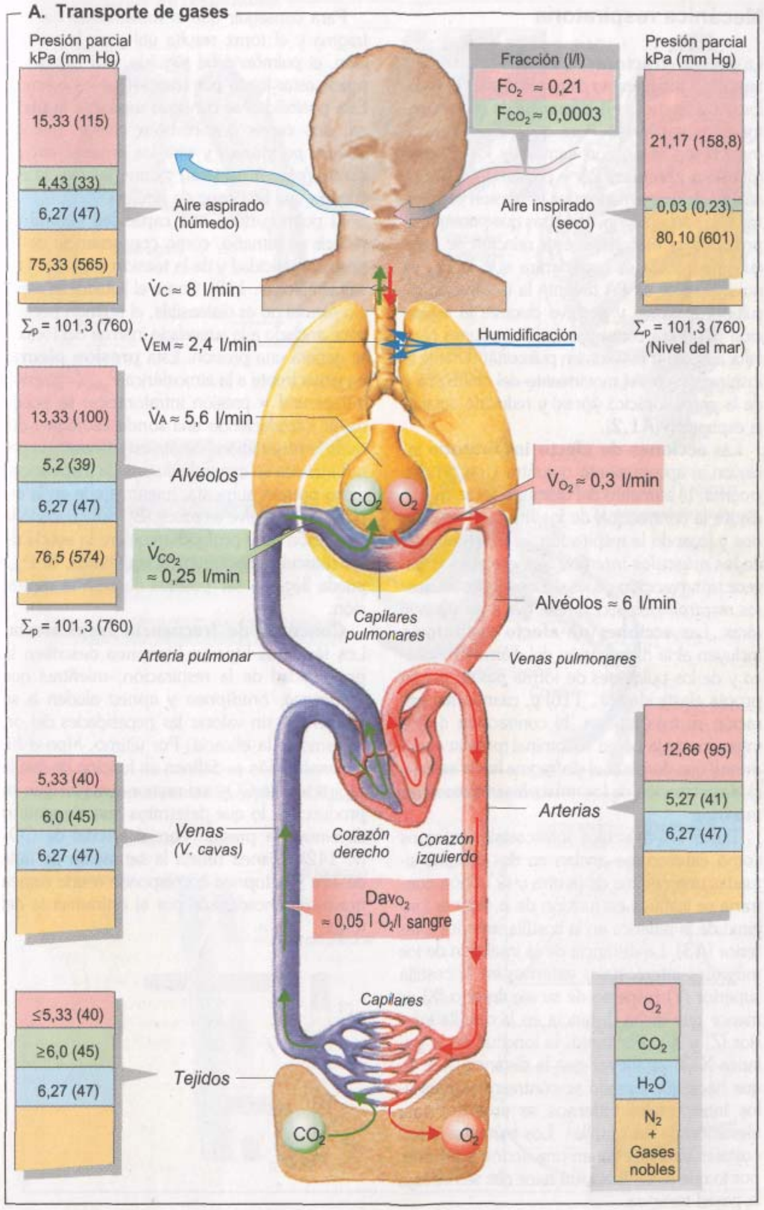
El corazón bombea en reposo unos 6 l/min de sangre (gasto cardíaco, GC) a través de j las circulaciones pulmonar y sistémica. La *diferencia arteriouenosa de $O_2$* ($Davo_2$) entre la ^ sangre de la arteria aorta y la sangre venosa mixta de las venas cavas es de unos 0,05 I de $O_2$/! de sangre y se puede calcular que desde el pulmón hacia la periferia se transportan un volumen de $O_2$ de 0,3 l/min ($6 \chi 0,05 = Vo_2$). i La *determinación del GC* permite calcular Ia · captación de $O_2$ por los pulmones, $Vo_2$ y la $Davo_2$ (principio de *Fick).*

$$GC = Vo_2/Davo_2 \qquad [5.1]$$

Si se divide este resultado por la frecuencia cardíaca (pulso), se deduce el volumen sistólico cardíaco.

En una **mezcla** de **gases,** las presiones parciales **P** de cada gas concreto se suman **Ï** entre sí para determinar la presión total ($P_{tot}ai$) **J** de la mezcla (ley de *Dalton).* Después se calcula el porcentaje de volumen relativo (fracción F 1/1, v. 376) de cada gas en el volumen conjunto, de forma que $Po_2 = Fo_2 \chi P_{to}t_ai$· Al nivel del mar ($P_{total}$ = 101,3 kPa = 760 mm Hg) se calcular una $Fo_2 = 0,209$, $FCO_2 = 0,0003$ y $FN_2$ + gases nobles = 0,79 en el aire seco, según se muestra en la parte superior derecha de A para una presión parcial determinada.

Cuando la mezcla de gases sea húmeda, hay que restar de la $P_{,0(a}i$ la **presión** parcial **del vapor de agua** $P_{H¡0}$ (en general equivale a la presión barométrica), lo que reduce las restantes presiones parciales, de forma que $P_x = F_x (P_{,,,,,,} - P_{HI0})$. Cuando el aire atraviesa la vía respiratoria (37 °C) se satura con agua, de forma que la $P_{H!O}$ aumenta hasta 6,27 kPa y la $Po_2$ resulta 1,32 kPa menor que con el aire seco (v. 112). Las presiones parciales en los alvéolos, las arterias, las venas (venosa mixta), los tejidos y el aire espirado (todos «húmedos») se muestran en la tabla A.



A. Transporte de gases

Presión parcial kPa (mm Hg)
15,33 (115)
4,43 (33)
6,27 (47)
75,33 (565)
Aire aspirado (húmedo)
$\Sigma_p$ = 101,3 (760)
Fracción (l/l)
$Fo_2$ ≈ 0,21
$Fco_2$ ≈ 0,0003
Presión parcial kPa (mm Hg)
21,17 (158,8)
0,03 (0,23)
80,10 (601)
Aire inspirado (seco)
$\Sigma_p$ = 101,3 (760) (Nivel del mar)
$\dot{V}_C$ ≈ 8 l/min
$\dot{V}_{EM}$ ≈ 2,4 l/min
Humidificación
13,33 (100)
5,2 (39)
6,27 (47)
76,5 (574)
$\Sigma_p$ = 101,3 (760)
$\dot{V}_A$ ≈ 5,6 l/min
Alvéolos
$CO_2$
$O_2$
$\dot{V}_{O_2}$ ≈ 0,3 l/min
$\dot{V}_{CO_2}$ ≈ 0,25 l/min
Alvéolos ≈ 6 l/min
Capilares pulmonares
Arteria pulmonar
Venas pulmonares
5,33 (40)
6,0 (45)
6,27 (47)
Venas (V. cavas)
Corazón derecho
Corazón izquierdo
Arterias
12,66 (95)
5,27 (41)
6,27 (47)
$Davo_2$ ≈ 0,05 l $O_2$/l sangre
Capilares
≤5,33 (40)
≥6,0 (45)
6,27 (47)
Tejidos
$CO_2$
$O_2$
$O_2$
$CO_2$
$H_2O$
$N_2$ + Gases nobles

## Mecánica respiratoria

La ***tuerza*** «tractora» *de* **la** ventilación **y,** por tanto, del intercambio de gases entre los alvéolos **y** el entorno, es **la** diferencia de presión entre estos territorios. Para que se produzca la inspiración la presión dentro de los alvéolos **(presión alveolar, PA** = presión intrapulmonar, **B)** debe ser menor que la presión barométrica $P_{bar}$ del entorno, mientras que para que se produzca la espiración esta relación **se** tiene que invertir. Si se considerara que la $P_{bar}$ es nula, el valor de PA durante la inspiración resultaría negativo **y** positivo durante la espiración **(B).** Para conseguir estas presiones hace falta aumentar el volumen pulmonar durante la inspiración con el movimiento del diafragma **y** de la pared torácica (tórax) **y** reducirlo durante la espiración (A **1,2).**

Las **acciones** de efecto inspiratorio incluyen a) aplanamiento o contracción del diafragma, b) aumento del diámetro torácico mediante la contracción de los músculos *escalenos* y (cuando la respiración es más profunda) de los *músculos intercostales externos* y c) a veces intervención de los denominados músculos respiratorios accesorios, que ensanchan el tórax. Las acciones de efecto espiratorio incluyen a) Ia disminución del diámetro torácico y de los pulmones de forma pasiua por su propia elasticidad (v.. 116) y, cuando la espiración es más intensa, b) contracción de los músculos de la pared abdominal (prensa abdominal) que desplaza el diafragma hacia arriba y c) la contracción de los músculos *intercostales internos.*

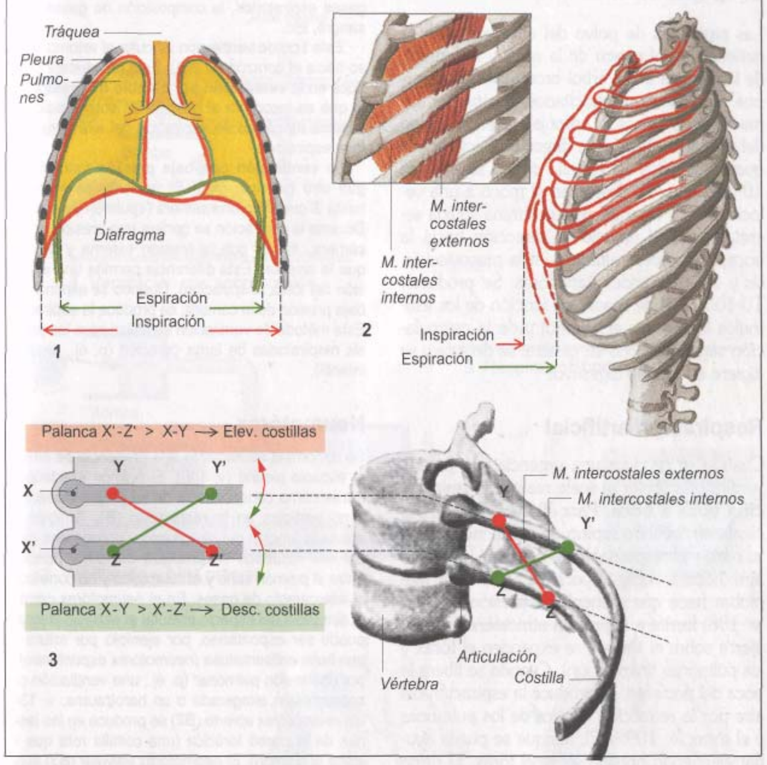
Tanto los músculos intercostales internos como externos se anclan en dos costillas situadas una encima de la otra y su acción contraria se justifica en función de la distinta longitud de la palanca en la costilla superior e inferior (A3). La distancia de la inserción de los músculos intercostales externos en la costilla superior (Y) respecto de su eje de giro (X) es menor que dicha distancia en la costilla inferior (Z' y X'). Por tanto, la longitud de la palanca X'-Z' es mayor que la distancia X-Y, lo que hace que cuando se contraen los músculos intercostales externos se produzca una elevación de las costillas. Los músculos intercostales internos tienen una acción contraria, por lo que su contracción hace que se retraiga la pared torácica.

Para conseguir que el movimiento del diafragma y el tórax resulte útil para la ventilación, el pulmón debe seguirlo, por lo que no puede estar fijado por completo a los mismos. Esta posibilidad se consigue mediante la **pleura,** dos capas que revisten una el pulmón *(pleura pulmonar)* y otra los órganos circundantes *(pleura parietal)* y entre las que se encuentra una fina capa de líquido.

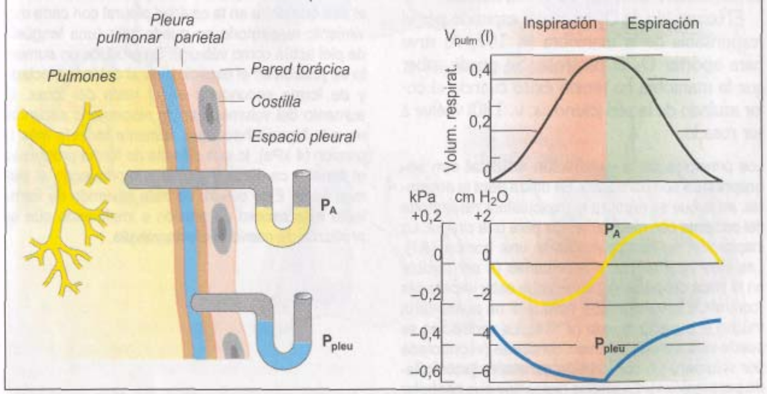
El pulmón tiene una capacidad natural de reducir su tamaño, como consecuencia de su propia elasticidad **y** de la tensión superficial de sus alvéolos (v. 118). Como el líquido del espació pleural no es distensible, el pulmón permanece anclado **a** la superficie interna del tórax **y** se genera una presión. Esta presión **pleural** negativa frente a la atmosférica $P_{p|eu}$ (= presión intrapleural = presión intratorácica) se puede medir introduciendo una sonda *esofágica* durante la respiración («dinámica»). Cuando la pared torácica se expande durante la inspiración, dicha presión aumenta, mientras que en la espiración se vuelve a reducir (B). Sólo cuando la espiración muy profunda requiere la ayuda de los músculos respiratorios accesorios, la $P_{pteu}$ puede llegar a ser positiva durante la espiración.

Concepto de frecuencia respiratoria. Los términos hiper e *hipopnea* describen la profundidad de la respiración, mientras que taquipnea. bradipnea y apnea aluden a su frecuencia, sin valorar las necesidades del organismo ni la eficacia. Por último, hipo e hi*perventilación* se definen en función de que la espiración de $CO_2$ sea menor o mayor que su producción, lo que determina que aumente o disminuya la presión parcial arterial de $CO_2$ (v. 142). Disnea refleja la sensación de falta de aire y *ortopnea* corresponde a una disnea grave, desencadenada por el estiramiento del tórax.

A. Musculatura respiratoria


Tráquea
Pleura
Pulmones
Diafragma
Espiración
Inspiración
1
2
M. intercostales externos
M. intercostales internos
Inspiración
Espiración
Palanca X'-Z' > X-Y ⟶ Elev. costillas
X
Y
Y'
X'
Z
Z'
Palanca X-Y > X'-Z' ⟶ Desc. costillas
3
M. intercostales externos
M. intercostales internos
Y
Y'
Z
Z'
Articulación
Costilla
Vértebra

B. Presión alveolar $P_A$ y pleural $P_{pleu}$ durante la respiración



## Limpieza del aire

Las partículas ***de*** polvo del aire respirado se detienen en el **moco** de la nariz y la faringe, de la tráquea o del árbol bronquial. Los cuerpos extraños son fagocitados *in situ* por los macrófagos y/o son empujados en el moco del **epitelio ciliado** en dirección hacia la tráquea. Los cilios del epitelio ciliado se mueven 10-20 veces/s y desplazan el moco a una velocidad de 1 cm/min en una lámina liquida secretada por el epitelio en dirección hacia la boca, un proceso alterado en la mucoviscidosis y en los grandes fumadores. Se producen 10-100 ml/d de moco, en función de los estímulos locales (p. ej., humo) y de la estimulación vagal. El moco en general se deglute y se digiere en el tubo digestivo.

## Respiración artificial

Cuando se produce una urgencia por parada respiratoria súbita se suele realizar la **respiración boca a boca.** Para ello se coloca al paciente en decúbito supino, se mantiene cerrada su nariz y el responsable de la misma introduce aire (boca a boca) al paciente (A3). Esta maniobra hace que aumente la presión alveolar (v. 108) frente a la presión atmosférica que se ejerce sobre el tórax y se expanden el tórax y los pulmones (inspiración). Cuando se libera la boca del paciente, se produce la espiración del aire por la retracción elástica de los pulmones y el tórax (v. 109, A2), aunque se puede ayudar ejerciendo presión sobre el tórax. El ritmo de respiración debe ser 16 veces/minuto.

El contenido de $O_2$ en el aire espirado por el responsable de la maniobra (v. 107, A) sirve para aportar $O_2$ al paciente. Se puede saber que la maniobra ha tenido *éxito* cuando el color azulado de la piel (cianosis, v. 130) vuelve a ser rosado.

Los principios *de* la **ventilación artificial con sobrepresión** son parecidos. Se utiliza para la anestesia, en la que se paraliza la musculatura respiratoria del paciente con medicamentos para una cirugía. La inspiración se realiza mediante una bomba (A1). Las vías inspiratorias y espiratorias (a ser posible en la boca del paciente) tienen que estar separadas (control de la ventilación), porque si no aumentaría mucho el espacio muerto (v. 114). La ventilación se puede realizar con volumen constante («controlada por volumen») o con presión constante («controlada por presión»). En ambos casos hay que controlar el éxito del proceso midiendo la concentración de gases espiratorios, la composición de gases en la sangre, etc.

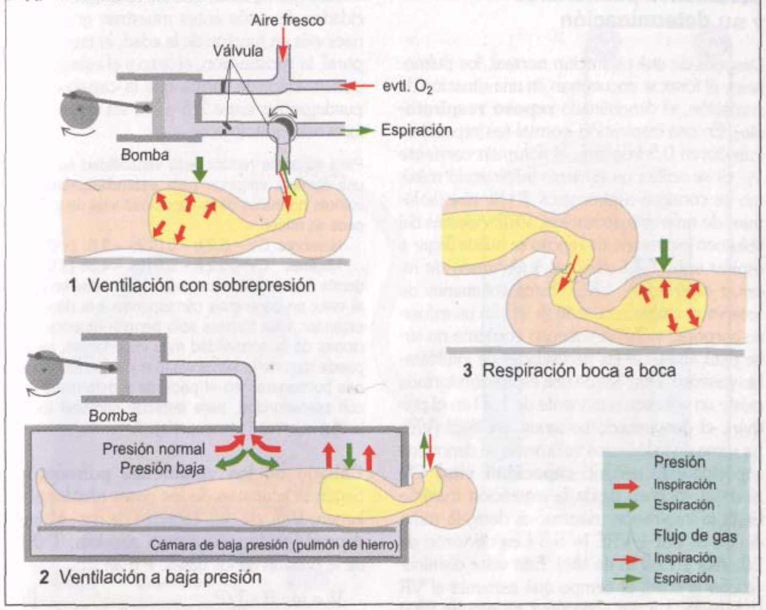
Este tipo de ventilación dificulta el retorno venoso hacia el corazón (v. 204). Esta desventaja se reduce en la **ventilación por cambio de presión,** en la que se incorpora al sistema de sobrepresión un sistema mecánico de *aspiración* del aire durante la fase espiratoria.

**La ventilación con baja presión** funciona según otro principio (A2). El paciente se introduce hasta el cuello en una cámara («pulmón de acero»). Durante la espiración se genera una presión en esa cámara, menor que la presión externa y también que la alveolar. Esta diferencia permite una expansión del tórax (inspiración). Cuando se elimina esta baja presión de la cámara, se produce la espiración. Este método de ventilación se utiliza para las parálisis respiratorias de larga duración (p. ej., parálisis infantil).

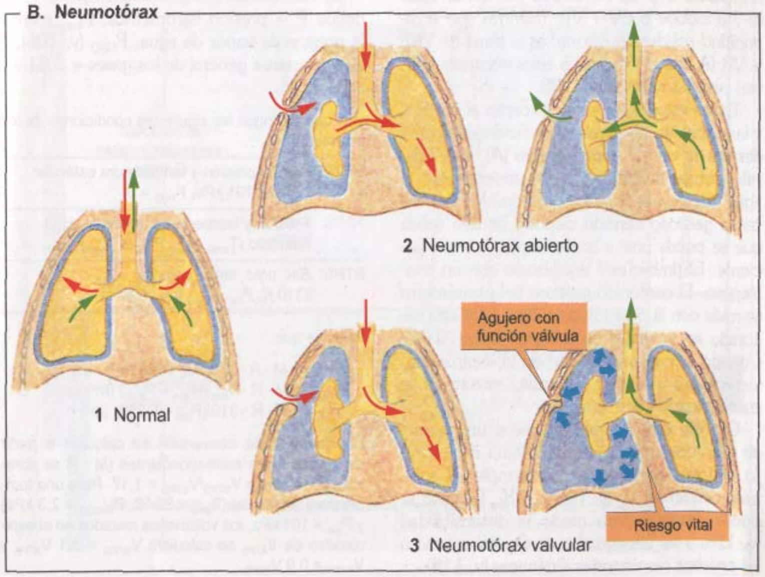
## Neumotorax

Se denomina neumotorax a la presencia de aire en el espacio pleural (v. 108). El pulmón afectado se retrae como consecuencia de su propia elasticidad y no participa en la respiración (B). También se afecta la función del otro pulmón, porque una parte del aire respirado se desplaza de forma pendular entre el pulmón sano y el colapsado y no contribuye al intercambio de gases. En el *neumotorax cerrado* el aire pasa del espacio alveolar al espacio pleural y puede ser espontáneo, por ejemplo por rotura de una bulla enfisematosa *(neumotorax espontáneo),* o por una lesión pulmonar (p. ej., una ventilación con sobrepresión exagerada o un barotrauma; v. 134). Un *neumotorax abierto* (B2) se produce en las lesiones de la pared torácica (una costilla rota que lesiona el pulmón). El *neumotorax valvular* (B3) supone una amenaza para la vida y se produce cuando el aire que entra en la cavidad pleural con cada movimiento respiratorio no puede salir (una lengüeta de piel actúa como válvula). Se produce un aumento de presión en el espacio pleural del lado afectado y de forma secundaria en el resto del tórax. El aumento del volumen minuto respiratorio secundario a la hipoxia hace que aumente todavía más la presión (4 kPa), lo que dificulta de forma progresiva el llenado cardíaco y acaba comprimiendo al pulmón sano. Este cuadro se trata aliviando de forma lenta este exceso de presión e impidiendo que se produzca de nuevo el efecto válvula.

A. Ventilación artificial



B. Neumotórax



## Volúmenes pulmonares y su determinación

Después de una espiración normal, los pulmones **y *el*** tórax se encuentran en una situación de relajación, el denominado **reposo** respiratorio. En una inspiración normal (en reposo) se introducen 0.5 1 de aire, el *volumen corriente $V_0$.* Si se realiza un esfuerzo inspiratorio máximo se consigue aspirar unos 3 l de aire *(volumen de reserva inspiratorio. VRl).* Además del volumen espiratorio de reposo se puede llegar a espirar unos 1,7 1 adicionales *(volumen de reserva espiratorio. VRE).* Estos volúmenes de reserva se emplean cuando (p. ej., en un esfuerzo corporal, v. 74) el volumen comente no sirve para abastecer las necesidades de intercambio gaseoso. Después de una espiración forzada existe un volumen remanente de 1.31 en el pulmón, el denominado *volumen residual (VR).* La suma de todos estos volúmenes se denomina *capacidad.* El término capacidad vital CV alude al volumen desde la espiración máxima hasta la inspiración máxima, es decir, la suma de VC + VRI + VRE (= 5.3 1 en un varón de 20 años y 1.80 m de alto). Este valor disminuye con la edad, al tiempo que aumenta el VR (1.5 hasta 3 1). La *capacidad pulmonar total* (6-7 1) incluye Ia CV + VR, mientras que Ia capacidad *residual funcional* es la suma de VRE + VR (A y v.. 114). Todos estos volúmenes sirven para las relaciones BTPS.

Todos estos volúmenes, excepto el residual y las capacidades en las que interviene, se pueden medir con el espirómetro (A). Este aparato consta de un recipiente impermeable al agua que lleva incorporado un timbre. Este espacio gaseoso cerrado dispone de una salida que se puede unir a la via respiratoria del paciente. El timbre está equilibrado con un contrapeso. El contenido gaseoso del espirómetro se mide con la posición del timbre, que está calibrado en unidades de volumen (litros ATPS). Cuando el paciente respira en el espirómetro (espiración) el timbre asciende, mientras que cuando inspira desciende (A).

Cuando este aparato se une a un sistema de escritura continua se denomina espirógra/o. Así se puede medir, por ejemplo, el *volumen corriente. $V_c$* (v. 106 y 118). También se puede emplear para medir la distensibilidad (v. 116) y las necesidades de $O_2$. así como en las pruebas respiratorias dinámicas (v. 118).

Hay que destacar que los volúmenes y capacidades descritos antes muestran grandes variaciones en función de la edad, el tamaño corporal, la constitución, el sexo y el estado de entrenamiento, de forma que la capacidad vital puede oscilar entre 2.5 y 7 1. sin que estos valores sean patológicos.

Para tratar de reducir esta variabilidad se emplea una fórmula empírica para estandarización. Los valores normales de la capacidad vital *de* los europeos se miden:
Hombres: CV = 5,2 h - 0,022a - 3,6 (± 0,58)
Mujeres: CV = 5,2 h - 0,018a - 4,36 (± 0,42)
donde *h es* la altura en metras, a la edad en años y el valor en paréntesis corresponde a la desviación estándar. Esta fórmula sólo permite detectar variaciones de la normalidad muy importantes, pero se puede mejorar la sensibilidad midiendo los volúmenes pulmonares en el paciente y determinándolos con posterioridad, para *detectar cambios* (control evolutivo en una broncopatía).

**Cálculo de los volúmenes** pulmonares. Según la *ecuación de los gases ideales* el volumen, V (1). de una cantidad de gas. M (mol), depende de la temperatura absoluta. T (K), v, de la presión de los gases, P (Pa):

$$V = M \cdot R \cdot T/P. \qquad [5.2]$$

donde P = presión barométrica. $P_{bar}$, menos la presión de vapor de agua, $P_{H2\theta}$ (v. 106). *y* R = constante general de los gases = 8.31 J · $K\text{-}^1 \cdot moh^1$.

Hay que distinguir las siguientes condiciones de los volúmenes:

---

Seco a presión y temperatura estándar (273 $K_1$ 101 $KPa_1$ $P_{Hz0}$ = O)

---

Presión y temperatura ambiente, $H_2O$ saturado ($T_{amb}$, $P_{bar}$, $P_{H;0}$ a $T_{amb}$)

---

Sat. pres. temp, corporal (310 K, $P_{bar}$, $P_{H20}$ = 6,25 kPa)

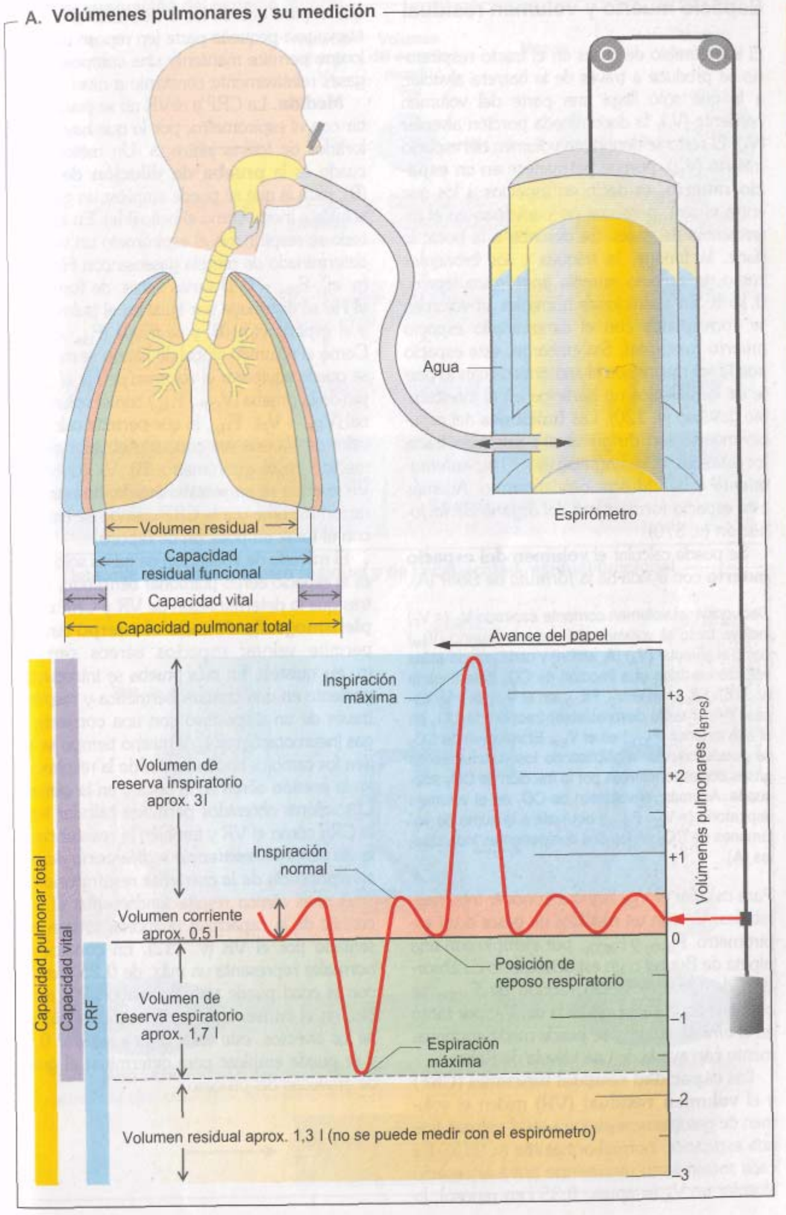
---

Para las que:

$$V_{STPO} = M \cdot R \cdot 273/101.0000\ (m^3)\ V_{ATPS}$$
$$= M\text{-}R\text{-}T_{aml}/(P_{bar}\text{-}P_{H20})(m^3)\ V_{BTPS} = M'R\text{-}310/(P_{bar}\text{-}6.250)(m^3)$$

Los factores de conversión se calculan a partir de los cocientes correspondientes (M · R se abrevia), por ejemplo $V_{BT}p_S/V_{ST}p_D$ = 1,17. Para una temperatura ambiental ($T_{amb}$= 20 °C; $P_{satH20}$ = 2,3 kPa) y Pbar= 101 kPa, los volúmenes medidos en el espirómetro de $V_{ATPS}$ se calculan: $V_{BTPS}$ = 1,1 $V_{ATPS}$ y $V_{STPO}$ = 0,9 $V_{ATPS}$.

A. Volúmenes pulmonares y su medición



Agua
Espirómetro
Volumen residual
Capacidad residual funcional
Capacidad vital
Capacidad pulmonar total
Avance del papel
Inspiración máxima
Volumen de reserva inspiratorio aprox. 3 l
Inspiración normal
Volumen corriente aprox. 0,5 l
Posición de reposo respiratorio
Volumen de reserva espiratorio aprox. 1,7 l
Espiración máxima
Volumen residual aprox. 1,3 l (no se puede medir con el espirómetro)
Capacidad pulmonar total
Capacidad vital
CRF
+3
+2
+1
0
–1
–2
–3
Volúmenes pulmonares (l_BTPS)

## Espacio muerto y volumen residual

El intercambio de gases en el tracto respiratorio se produce a través de la barrera alveolar, a la que sólo llega una parte del volumen corriente ($V_0$), la denominada porción alveolar ($V_n$). El resto se denomina volumen del espacio muerto ($V_m$), porque permanece en un espacio muerto, es decir, en espacios a los que entra el aire, pero que no participan en el intercambio de gases. Se describe a la boca, la nariz, la faringe, la tráquea y los bronquios como un *espacio muerto anatómico* (aprox. 0,15 1). En condiciones normales su volumen se corresponde con el denominado espacio *muerto funcional.* Sin embargo, este espacio puede ser mayor que el anatómico cuando parte de los alvéolos no participa en el intercambio gaseoso (v. 120). Las funciones del espacio muerto son dirigir el aire inspirado hacia los alvéolos y la *limpieza* (v. 110), *calentamiento* y humidificación del mismo. Además este espacio forma parte del órgano *de la fonación* (v. 370).

Se puede calcular el **volumen** del espacio muerto con ayuda de la *fórmula de Bohr* (A).

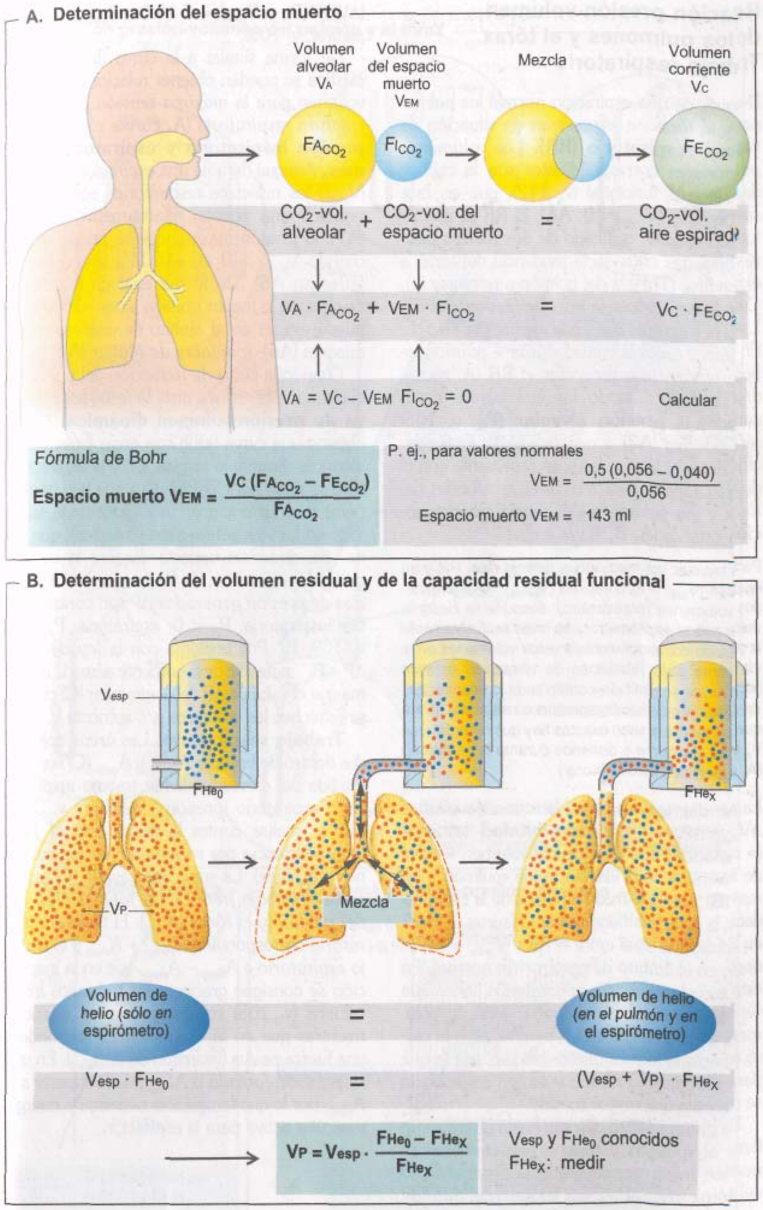
*Deducción:* el volumen corriente espirado $V_c$ (= $V_E$) incluye tanto el volumen del espacio muerto ($V_{EM}$) como el alveolar ($V_A$) (A, arriba) y cada uno de estos volúmenes tiene una fracción de $CO_2$ determinada (v. 376): $Fe_{002}$ en el $V_0$ $Fa_{002}$ en el $V_A$ y la muy escasa (y por tanto despreciable) fracción de $CO_2$ en el aire exterior ($Fi_{COz}$) en el $V_{EM}$. El volumen de $CO_2$ se puede calcular multiplicando los volúmenes de gases correspondientes por la fracción de $CO_2$ adecuada. Además, el volumen de $CO_2$ en el volumen espiratorio (= $V_0 \cdot F_{EC02}$) equivale a la suma de volúmenes de $CO_2$ en los dos componentes individuales (A).

Para calcular el $V_{EM}$ hay que conocer tres magnitudes: $V_c$ con un medidor de gases o un espirómetro, $F_{EC02}$ y $F_{AC02}$, por ejemplo con una pipeta de Bunter o un espectrómetro de absorción de ultrarrojos. La fracción de $F_{ACO2}$ se contiene en la parte espirada del $V_c$, por tanto en el *aire alveolar,* y se puede medir continuamente con ayuda de una válvula de Rahn.

Las capacidad residual funcional **(CRF)** **y** el volumen residual **(VR)** miden el volumen de gas que **se** encuentra en el pulmón tras una espiración normal o máxima (v. 112). En cada movimiento respiratorio entra al espacio alveolar un $V_A$ (= aprox. 0,35 **1** en reposo), lo que implica que de los **3 1** de CRF sólo se **rd** nueva una pequeña parte (en reposo un **12%)** lo que permite mantener una composición da gases relativamente constante a nivel alveolar. Medida. La CRF **y** el VR no se pueden medir con el espirómetro, por lo que hay que valorarlos de forma indirecta. **Un** método adei cuado es la **prueba** de dilución de **gases** (B), para la que se puede emplear un gas poco soluble e inerte como el helio (He). En este método se respira con el espirómeto un volumen determinado de mezcla gaseosa con He (V^p) (P· **e)·,** $F_{Heo}$ = 0,1) varias veces, de forma que el He se distribuye por igual en el pulmón ($V_P$) **y** el espirómetro (B) **y** se diluye ($F_{Ha} < F_{Heo}$). Como el volumen global de He no se modifica, se puede equiparar el volumen de He al principio de la prueba ($V_{ESP} \cdot F_{Hfi0}$) con el volumen final (VESP + Vp) $\cdot F_{Hex}$, lo que permite calcular el valor de $V_P$ una vez conocido el valor de $F_{Hex}$ medido en el espirómetro (B). $V_P$ equivale al **VR** cuando se empieza el estudio en una espiración máxima **y** a la CRF cuando se empieza con el tórax en posición de reposo.

El método de la dilución de gases sólo analiza el espacio aéreo pulmonar uenfilodo, mientras que la determinación de VR **y** CRF con la pletismografía de todo **el cuerpo** también permite valorar espacios aéreos cerrados (p. ej., quistes). En esta prueba se introduce al paciente en una cámara hermética y respira a través de un dispositivo con una corriente de gas (neumotacógrafo). Al mismo tiempo se miden los cambios dependientes de la respiración en la presión aérea en la boca y en la cámara. Los valores obtenidos permiten calcular tanto la CRF como el VR y también la resistencia de la vía aérea (= resistencia = *diferencia de presión/potencia de la corriente respiratoria).*

A nivel clínico resulta fundamental el porcentaje de la capacidad pulmonar total representado por el VR (v. 112). En condiciones normales representa un máx. de 0,25, aunque con la edad puede ser algo mayor. Por ejemplo, en el *enfisema,* una dilatación patológica de los alvéolos, este valor llega a superar 0,55 y se puede emplear para determinar el grado de gravedad del proceso.


A. Determinación del espacio muerto
Volumen alveolar $V_A$
Volumen del espacio muerto $V_{EM}$
Mezcla
Volumen corriente $V_C$
$FA_{CO_2}$
$FI_{CO_2}$
$FE_{CO_2}$
$CO_2$-vol. alveolar + $CO_2$-vol. del espacio muerto = $CO_2$-vol. aire espirad
$V_A \cdot FA_{CO_2} + V_{EM} \cdot FI_{CO_2} = V_C \cdot FE_{CO_2}$
$V_A = V_C - V_{EM}$ $FI_{CO_2} = 0$
Calcular
Fórmula de Bohr
Espacio muerto $V_{EM} = \frac{V_C (FA_{CO_2} - FE_{CO_2})}{FA_{CO_2}}$
P. ej., para valores normales
$V_{EM} = \frac{0{,}5\,(0{,}056 - 0{,}040)}{0{,}056}$
Espacio muerto $V_{EM}$ = 143 ml
B. Determinación del volumen residual y de la capacidad residual funcional
$V_{esp}$
$FHe_0$
$V_P$
Mezcla
$FHe_X$
Volumen de helio (sólo en espirómetro) = Volumen de helio (en el pulmón y en el espirómetro)
$V_{esp} \cdot FHe_0 = (V_{esp} + V_P) \cdot FHe_X$
$V_P = V_{esp} \cdot \frac{FHe_0 - FHe_X}{FHe_X}$
$V_{esp}$ y $FHe_0$ conocidos
$FHe_X$: medir

## Relación presión-volumen de los pulmones y el tórax. Trabajo respiratorio

Después de una espiración normal los pulmones **y** el tórax **se** encuentran en situación de **reposo** respiratorio **(RR).** Los *volúmenes pulmonares* correspondientes son la capacidad residual funcional (v. 112), que en este caso sería O ($V_{pu|m}$ = O. Al). El RR es una situación estable, resultado de dos fuerzas pasivas opuestas entre sí: la tendencia del tórax a expandirse (Th) y la del pulmón a retraerse (L). Cuando se produce la inspiración desde el RR L > Th, mientras que en la espiración Th > L. En ambos casos la unidad «tórax + *pulmones»* tiene tendencia a recuperar el RR (A, recuadros azules). Cuando las vías aéreas están cerradas la presión **alveolar** ($P_A$, v. 108) será positiva (A2) o negativa (A3). Esta relación entre el $V_{pulm}$ y la $P_A$ se representa con el diagrama de la relación presión-volumen del tórax y los pulmones (A): **curva** de retracción estática (A, **B,** curva azul).

Para realizar las mediciones se parte del RR y se inspiran ($V_{pu|m}$ > O) o espiran ($V_{pulm}$ < O) determinados volúmenes *(espirómetro);* después se cierra la unión con el espirómetro y se mide exclusivamente la presión correspondiente a estos volúmenes en la vía aérea bajo relaciones de retracción estática («estática» = medición conteniendo la respiración; «reposo» = músculos respiratorios relajados). (Para que las medidas sean exactas hay que recordar que $V_{pü|m}$ se comprime o distiende durante la medición.) (A, superficies verde oscuro.)

La *pendiente* de la curva de retracción elástica $AV_{plüm}/AP_A$ es la distensibilidad (estática) (= capacidad de dilatación del volumen = valor de inversión de la elastancia) de «pulmón y tórax» (B). La parte más empinada de la curva, es decir, la distensibiíidad *máxima* (aprox. 1 IAPa en adultos) se sitúa entre el RR y $V_{pu,m}$ = 11, es decir, en el ámbito de respiración *normal.* En esta zona los músculos respiratorios tienen que vencer la menor fuerza por unidad de volumen. Con la edad o en las neumopatías la curva se aplana (menor distensibilidad), por lo que para introducir el mismo volumen respiratorio se necesita una mayor fuerza.

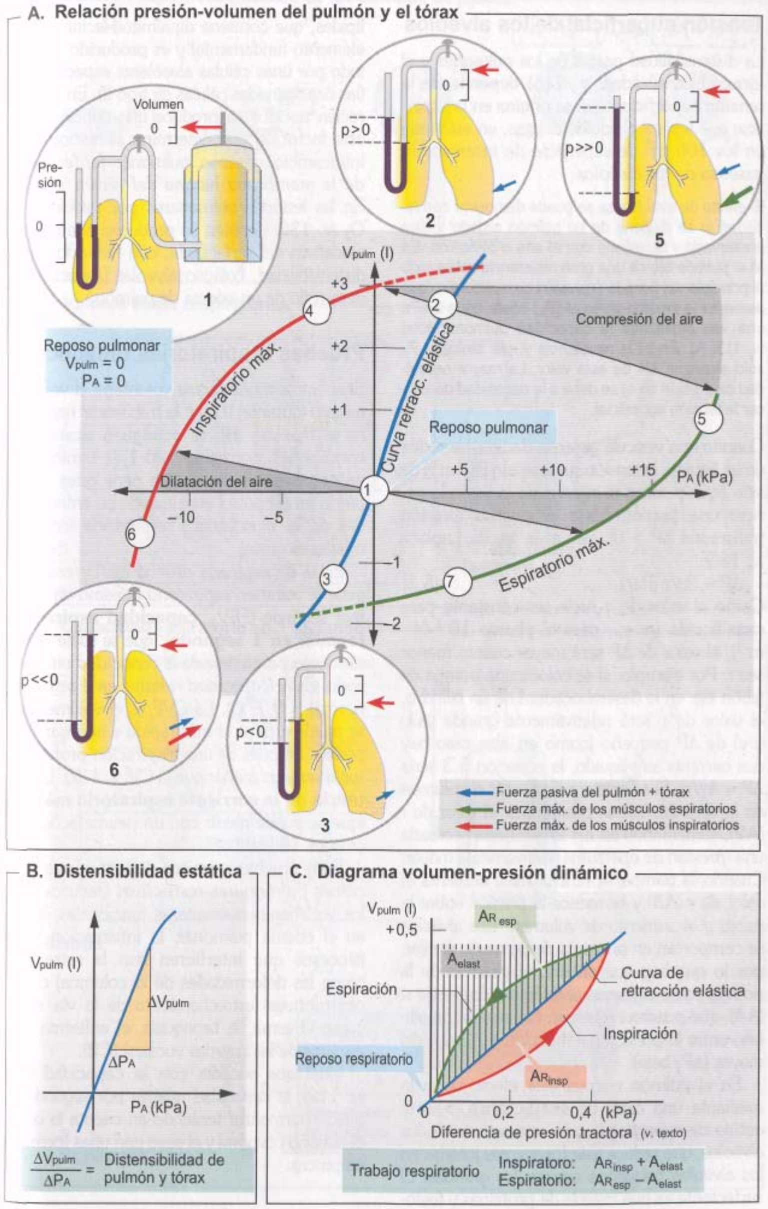
La distensibilidad descrita hasta ahora se refiere al «pulmón y tórax», pero también se pueden medir por separado la distensibilidad del tórax ($AV_A/AP_{p|eü}$ = 2 IAPa) y del *pulmón* ($AV_A$/A[$P_A$ - $P_{pl}$J = 2 IAPa; $P_{pleu}$ = presión pleural, v. 108).

De forma similar a la curva de retracción elástica se pueden obtener relaciones presión-volumen para la máxima tensión de *Ia musculatura respiratoria* (A, curvas roja y verde): presión inspiratoria y espiratoria **máximas.** Aunque durante una espiración corriente (Vp$_{111n}$J los músculos respiratorios sólo pueden producir una presión relativamente pequeña (A7), la presión máxima que se puede ejercer cuando $V_{pu¡m}$ > O es +15 kPa (maniobra de *Valsalva-* A5). De forma análoga durante la inspiración la mayor presión (unos -10 kPa) se puede ejercer en el ámbito de una espiración máxima (A6): maniobra de *Müller* (A4).

Cuando la curva de retracción del pulmón **y** el tórax se obtiene durante la respiración **(curva** de presión-volumen dinámica, **C),** se obtiene una curva (azul) con áreas (roja/verde) idénticas durante la inspiración y la espiración. Esto se debe principalmente a que hay que superar la resistencia *al flujo* (localizada sobre todo en las vías aéreas altas y medias), que tiene una dirección opuesta durante la inspiración y la espiración, de forma que las *diferencias de presión generadas AP* son contrapuestas (inspiratoria: $P_A$ < O; espiratoria: $P_A$ > O; v. 109, B). Por analogía con la *ley de Ohm* $\Delta P = R_L \cdot$ potencia de la corriente aérea V, de forma que el valor de ΔP debe aumentar (C) cuando se estrechen los bronquios y/o aumente V.

**Trabajo** respiratorio. Las áreas coloreadas dentro de la curva $A_{Rmsp}$ y $A_{resp}$ (C) son una medida del correspondiente trabajo inspiratorio o espiratorio (presión · volumen; v. 374), que se realiza contra la resistencia *al flujo* (+ la resistencia por rozamiento de los pulmones y el tórax). La superficie rayada (C) representa el *trabajo frente a las fuerzas elásticas del pulmón* y *el tórax* ($A_{e|ast}$). El *trabajo inspiratorío* corresponde a $A_{Rinsp}$ + $A_{e|ast}$ y el trabajo espiratorio a $A_{Resp}$ - $A_6I_{85,}$, que en la inspiración se consigue gracias a los músculos inspi-ratorios (v. 108) *contra* las fuerzas elásticas, mientras que en la espiración corresponde a una fuerza pasiva (inversión de la $A_{elast}$). En una *respiración forzada* la $A_{Resp}$ puede superar a la Adast, $P^{or}$ 1° Que también se necesitaría energía muscular activa para la espiración.

---



A. Relación presión-volumen del pulmón y el tórax

Volumen
0
Pre-
sión
0
1
0
p>0
2
0
p>>0
5
Vpulm (l)
+3
+2
+1
−1
−2
Reposo pulmonar
Vpulm = 0
PA = 0
Inspiratorio máx.
Curva retracc. elástica
Compresión del aire
Reposo pulmonar
Dilatación del aire
−10
−5
+5
+10
+15
PA (kPa)
Espiratorio máx.
1
2
3
4
5
6
7
0
p<<0
6
0
p<0
3
Fuerza pasiva del pulmón + tórax
Fuerza máx. de los músculos espiratorios
Fuerza máx. de los músculos inspiratorios

B. Distensibilidad estática

Vpulm (l)
ΔVpulm
ΔPA
PA (kPa)
ΔVpulm / ΔPA = Distensibilidad de pulmón y tórax

C. Diagrama volumen-presión dinámico

Vpulm (l)
+0,5
AR esp
Aelast
Espiración
Curva de retracción elástica
Inspiración
Reposo respiratorio
ARinsp
0
0
0,2
0,4 (kPa)
Diferencia de presión tractora (v. texto)
Trabajo respiratorio
Inspiratoro: ARinsp + Aelast
Espiratorio: AResp − Aelast

## Tensión superficial de los alvéolos

La distensibilidad pasiva de los pulmones y el tórax (distensibilidad; v. 116) depende de la tensión *superficial,* que se origina en la superficie que separa el líquido del gas, en este caso en los 100 $m^2$ de *superficie de intercambio gaseoso de los alvéolos.*

El efecto de esta fuerza se puede demostrar con facilidad si se dispone de un pulmón aislado y bien preservado y se rellena con a) aire o b) líquido. En a) el pulmón ejerce una gran resistencia sobre todo al principio del llenado *(«presión de apertura»),* que aumenta la presión alveolar ($P_A$) hasta unos 2 kPa una vez alcanzada la capacidad pulmonar total (v. 113, A). En b) la resistencia y, por tanto, la $P_A$ sólo alcanzan 1/4 de este valor. La mayor necesidad de presión en a) se debe a la necesidad de vencer la tensión superficial.

Cuando una vesícula gaseosa (radio r) se rodea de un líquido, la tensión superficial γ (N · $m'^{1}$) de este líquido sobre el interior de la vesícula genera una presión hacia el exterior (presión transmural ΔP > O). Según la ley de Laplace (v. 188):

$$\Delta P = 2y/r \text{ (Pa)} \qquad [5.3]$$

Como el valor de γ suele ser constante para cada liquido (p. ej., para el plasma $10\sim^{3}$ N · $m''^{1}$), el valor de ΔP será mayor cuanto menor sea r. Por ejemplo, si se coloca una pompa de jabón lisa en la desembocadura de un cilindro, el valor de r será relativamente grande (Al) y el de ΔP pequeño (como en este caso hay dos barreras aire-líquido, la ecuación 5.3 sería ΛP = 4y/r). Si se quisiera aumentar el volumen de la vesícula, habría que reducir el valor de r (A2), aumentando así ΔP, lo que haría necesaria una «presión de *apertura»* relativamente mayor. Cuando la pompa se hincha más, aumenta el valor de r (A3) y se reduce la presión sobre la pared y el aumento de volumen. Los alvéolos se comportan en principio de un modo similar, por lo que hay que analizar el modelo de la pompa como si fueran alvéolos unidos entre si (A4), que pueden reducir su tamaño por equilibrio entre la presión del menor ($AP_2$ alta) y del mayor (ΔPι baja).

En el pulmón normal este efecto se evite mediante una capa de surfactante (agente acíiuo de *superficie)* en la cara interna de lo; alvéolos, que reduce γ de forma más intensa er los alvéolos pequeños que en los grandes. E surfactante es una mezcla de proteínas y fosfolípidos, que contiene dipalmitoil-lecitina cone elemento fundamental y es producido y exocBtado por unas células alveolares especializadas (las denominadas células de tipo II). En algunos recién nacidos se produce una deficiencia de este factor, lo que determina alteraciones de intercambio gaseoso pulmonar *(enfermedaí de Ia membrana hialina del recién* nacido En las lesiones pulmonares por toxicidad de $O_2$ (v. 136) también se producen alteraciones oxidativas del surfactante, con reducción de I distensibilidad, colapso alveolar (atelectasia) desarrollo de un edema de pulmón.

## Pruebas respiratorias dinámicas 1

Si se aumenta de forma voluntaria el volumen minuto (durante 10 s) y la frecuencia respiratclría al máximo (B), se consiguen alcanzar erl condiciones normales 120-170 1/min. Estl **valor respiratorio límite** tiene gran impojtancia en el control evolutivo de las enfermedades de la musculatura respiratoria (como I; miastenia grave).

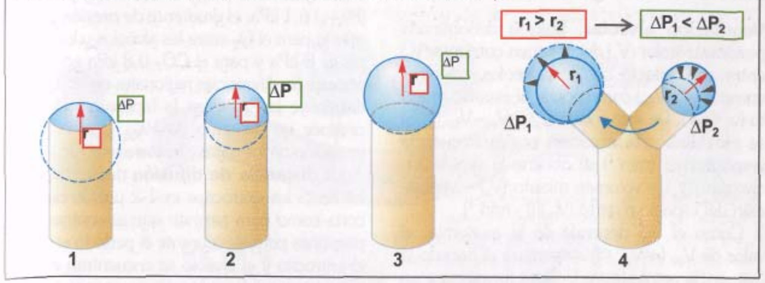
En la denominada *prueba de Tiffeneau s* mide el volumen espiratorio máximo en el primer segundo ($FEV_1$, **capacidad espiratoria forzada en 1 segundo),** que se suele expresar como porcentaje de la capacidad *vital forzada* (CVF) (capacidad *relativa en 1 segundo* normal > 0,7; C). La CVF es el volumen qu se puede espirar lo más rápida e intensament posible después de una inspiración profunda y suele ser algo menor que la CV, v. 112). La **potencia de la corriente espiratoria máxinu** (que se puede medir con un neumotacógrado es unos **10** 1/s.

Estas pruebas permiten distinguir las alteraciones pulmonares restrictiuas (reducción de los volúmenes pulmonares funcionales, como en el edema pulmonar, la inflamación o ei procesos que interfieren con la retracción como las deformidades de la columna) de la obstrucíiuas (estrechamiento de la vía aere como el asma, la bronquitis, el enfisema o I parálisis de las cuerdas vocales) (C2).

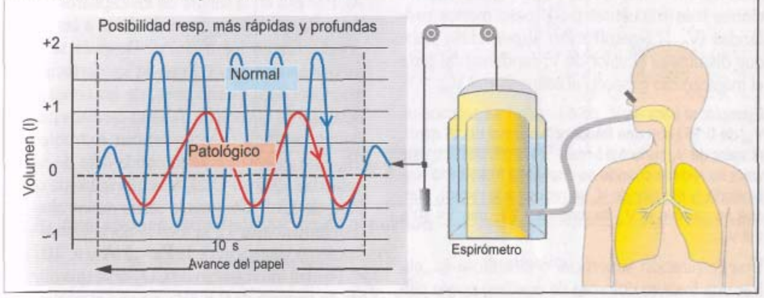
Igual que sucedía con la capacidad vite (v. 112), la capacidad relativa por segundo s puede normalizar teniendo en cuenta la edad] el tamaño corporal y el sexo con unas fórmulas empíricas.

Tabla 5.7 Tensión superficial de los alvéolos

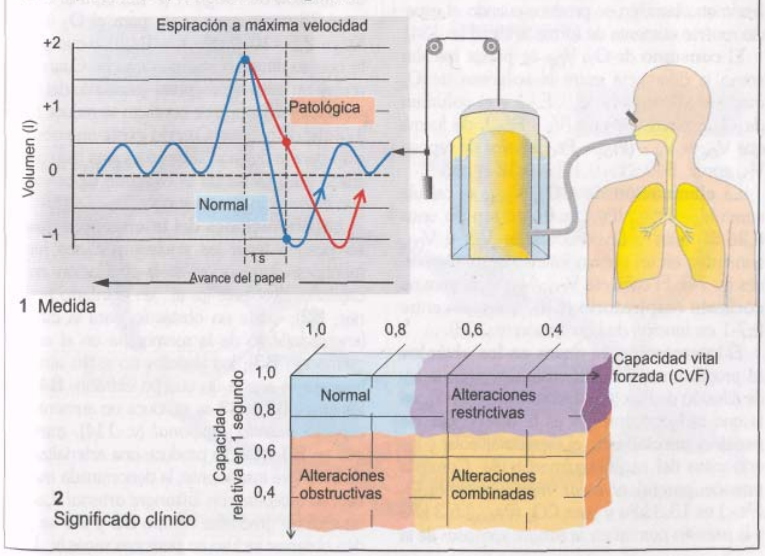
**A. Tensión superficial (modelo de las pompas de jabón)**



**B. Valores límite respiratorios**



**C. Capacidad espiratoria en 1 segundo**



Espiración a máxima velocidad
+2
+1
0
–1
Volumen (l)
Patológica
Normal
1s
Avance del papel
1 Medida
1,0
0,8
0,6
0,4
Capacidad vital forzada (CVF)
Capacidad relativa en 1 segundo
1,0
0,8
0,6
0,4
Normal
Alteraciones restrictivas
Alteraciones obstructivas
Alteraciones combinadas
2 Significado clínico

## Intercambio de gases en el pulmón

Ventilación **alveolar.** Sólo la denominada porción alveolar (V,) del volumen corriente ($V_0$) entra en contacto con los alvéolos, mientras que el resto ($V_{EM}$) corresponde al espacio muerto (v. 114). De esta forma $V_A = V_c - V_{EM}$ [I]. Si se multiplica esta ecuación por la frecuencia respiratoria f (min"$^1$) se obtiene la ventilación alveolar: (VJ = volumen minuto (VJ - ventilación del espacio muerto (VJ [1 · mirr$^1$].

Como el $V_{EM}$ depende de la anatomía, el valor de $V_{EM}$ (= $V_{EM}$ · f) aumentará al hacerlo la frecuencia respiratoria. De esta forma para un determinado valor de $V_{11}$ (= $V_0$ · f) las respiraciones más frecuentes (f T), pero menos profundas ($V_c$ *I) («respiración superficial»)* hace que disminuya el valor de $V_A$ fundamental para el intercambio gaseoso al aumentar el $V_{EM}$. Ejemplo: si para un $V_{11}$ de 8 I · mirr$^1$ se produce un $V_{EU}$ de 0,15 I con una frecuencia normal de 16 mirr$^1$, el valor de $V_A$ sería 5,6 I · mirr$^1$ (= 70% del VJ; este valor se reduce cuando se duplica Ia frecuencia respiratoria (y el valor de $V_0$ se reduce a Ia mitad), aunque no cambie el $V_{11}$, llegando a 3,2 I miir$^1$ = 40% del $V_{11}$.

Una respiración superficial o dificultosa (p. ej., tras una fractura dolorosa de costillas) puede dificultar la renovación del gas en los alvéolos. Este fenómeno también se produce cuando el espacio muerto aumenta de forma artificial (v. 134). El consumo de $O_2$, $V_{02}$, se puede calcular como la diferencia entre el *volumen de $O_2$ inspirado/tiempo (*= $V_M$ ·. $Fi_{02}$) y el *volumen de $O_2$* espirado/tiempo ($V_1$, · $FE_{02}$J, de forma que $V_{02} = V_M \cdot (Fl_{02} - FE_{02})$ (valor de reposo $V_{02}$ aprox. 8 ¡0,21 - 0,17] = 0,32 1 · min-$^1$).

La eliminación de **$CO_2$,** $V_{CO2}$, se calcula como $V_M \cdot FE_{CO2}$ ($Fl_{002}$ <= O), en reposo unos 0,26 1 · min"$^1$. Los valores de $V_{02}$ y $V_{COz}$ aumentan en un trabajo intenso hasta diez veces (v. 74). El cociente $V_{CO2}/V_{O2}$ se denomina cociente respiratorio **(CR),** que oscila entre 0,7-1 en función de la nutrición (v. 228).

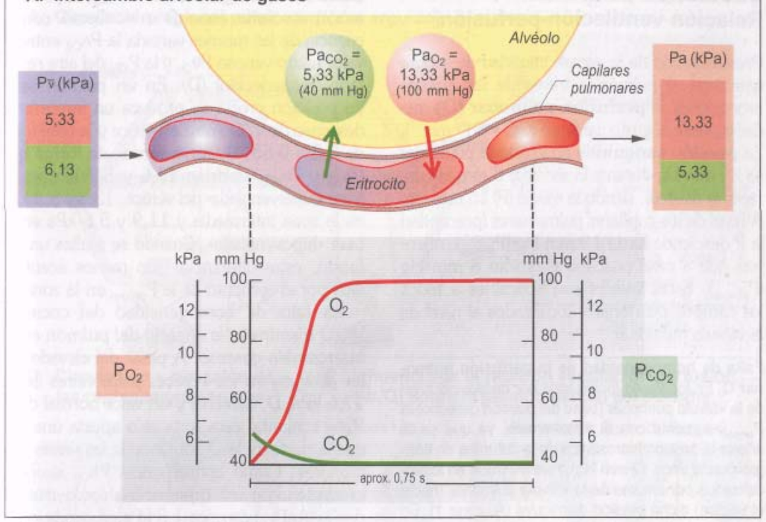
EI intercambio de **gases** en **los alvéolos** se produce mediante difusión siguiendo la ley de difusión de Fick (v. 22, compare con 1.7), en la que la fuerza tractora es la diferencia de presión parcial entre el espacio alveolar y los eritrocitos del capilar pulmonar (A). Como la presión parcial *alveolar media* para el $O_2$ ($PA_{02}$) es 13,3 kPa y para $CO_2$ ($PA_{002}$) 5,3 kPa y la presión *parcial en ¡a sangre «venosa»* de la arteria pulmonar ($Pv_{02}$) es 5,3 kPa y para $CO_2$ I ($Pv_{002}$) 6,1 kPa, el gradiente de presión parcial· medio para el $O_2$ entre los alvéolos y los capil^H res es 8 kPa y para el $CO_2$ 0,8 kPa en sentidt· opuesto (v. diferencias regionales en v.. 122). Sl disminuye la $PA_{002}$ (en la hiperventilación), sej produce un aumento de $PA_{02}$ y al contrario j (ecuación de los gases alveolares, v. 136).

La distancia de difusión desde los alvéo-j los hasta los eritrocitos es 1-2 μηι, lo bastante corta como para permitir que se equiparen lasj presiones parciales durante el período en el que] el eritrocito y el alvéolo se encuentran en con· tacto (tiempo de contacto, en reposo 0,75 s;j A). Por eso en la sangre de los capilares arterial les la $Pa_{02}$ y la $Pa_{002}$ son similares a las corres! pendientes en los alvéolos. Después se vierte sangre venosa procedente de los cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, de las venas broM quiales y de la vena de Tebesio cardíaca hacia la sangre arterial: *mezcla venosa extraalueolar* (B). Esta mezcla es, junto con la falta de homol geneidad V/Q (v. 122), la responsable de que la $Pa_{02}$ de 13,3 kPa (tras la salida de los alvéolos disminuya hasta 12 kPa en la aorta (con la con-' siguiente elevación de la $Pa_{CO2}$) (A y v. 107).

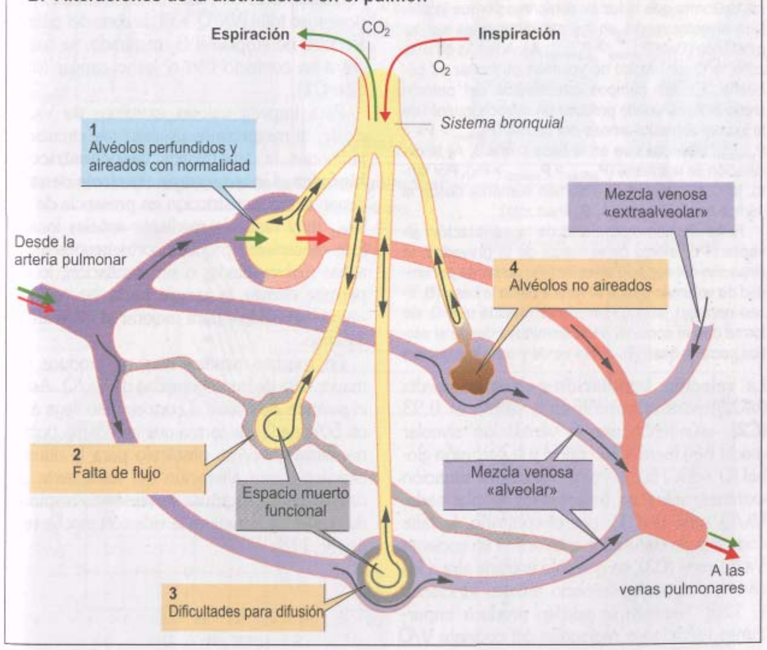
Para e! intercambio de $CO_2$ sirve una diferencia de presión de 0,8 kPa, ya que el *coeficiente de difusión de Krogh K* (v. 22) para el $CO_2$ eá unas 23 veces mayor que para el $O_2$ (tejidos $Ko_2 = 2,5 \cdot 10\text{-}^{16}\ m^2 \cdot s\text{-}^1 \cdot Pa\text{-}^1$), lo que perm· te que su difusión sea más rápida. Cuando sel realiza un esfuerzo corporal (¡aumento del gasto cardíaco!) el tiempo de contacto se reduce hasta .; 1/3 del de reposo. Cuando existe una obstruc· ción para la difusión se produce una mayor diíi» cuitad para conseguir el equilibrio de presiones con el ejercido que en reposo.

Las alteraciones del intercambio **gaseo-** J **so** pueden tener las siguientes causas fundal mentales: disminución de la circulación en \<*m* capilares alveolares (p. ej., en el infarto pulmonar; B2); existe un obstáculo para la difusión (engrosamiento de la membrana en el edema pulmonar; B3); los alvéolos no están aireados (cuando se aspira un cuerpo extraño; B4). En los casos **B2** y **B3** se produce un aumento dell espacio *muerto funcional* (v. 114), mientras que en B3 y B4 se produce una arterialización de la sangre insuficiente, la denominada *mezcla venosa alveolar con la sangre arterial.* Las «alB teraciones» graduales de tipo B2 y B4 se pueden observar incluso en personas sanas (v. 122).

A. Intercambio alveolar de gases



B. Alteraciones de la distribución en el pulmón



## Circulación pulmonar. Relación ventilación-perfusión

Prescindiendo de la escasa cantidad de sangre que llega al pulmón **a** través de las aj-terias bronquiales, la perfusión **pulmonar (Q)** media equivale al gasto cardíaco (GC = **6 1 ·** min"$^{1}$). La **presión** sanguínea en la arteria pulmonar es 25 mm **Hg** durante la sístole **y 8 mm** Hg durante la diastole, siendo la media (P) 15 **mm** Hg. **A** nivel de los capilares pulmonares (precapilar) la **P** desciende hasta 12 **mm** Hg ($P_{pr}$ecap), mientras que a nivel poscapilar es sólo **8** mm Hg (Pposcap)· Estos valores son aplicables a todos los campos pulmonares localizados al nivel de la válvula pulmonar.

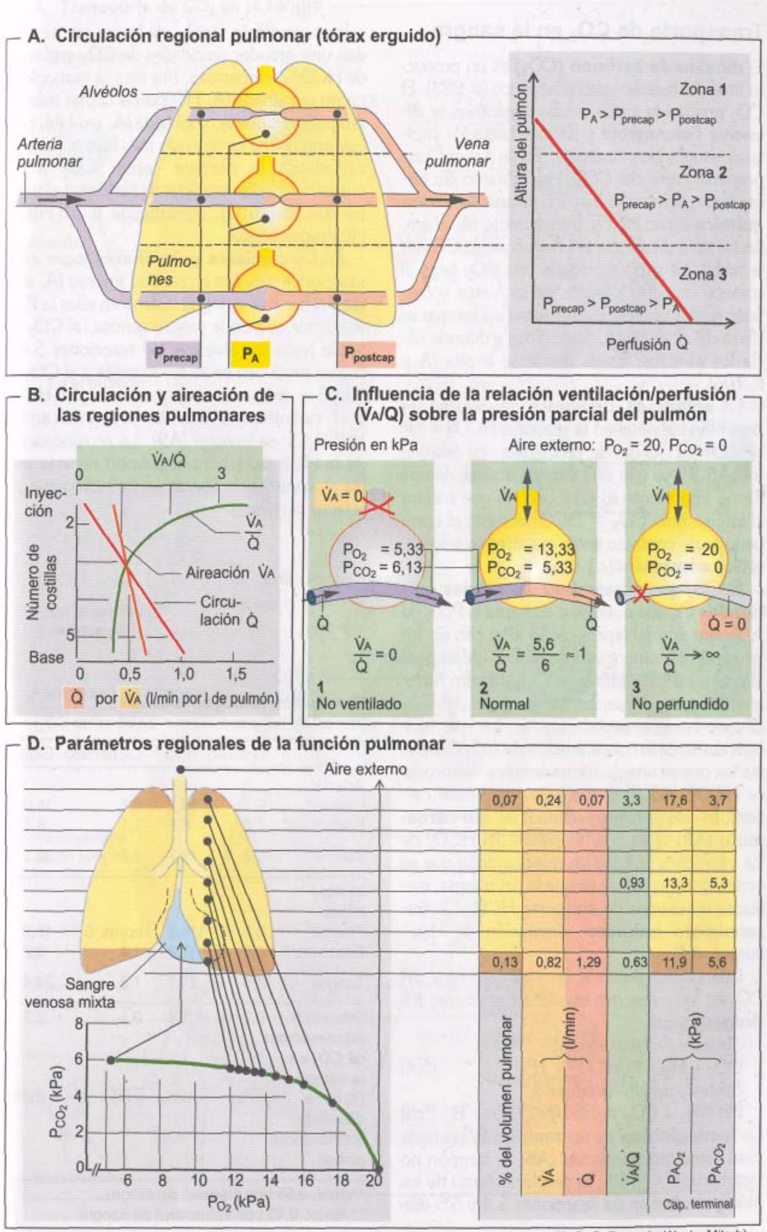
**Falta de homogeneidad de la perfusión pulmonar Q.** En los vasos *localizados por debajo* del nivel de la válvula pulmonar (base del pulmón derecho) la $P_{precap}$ aumenta con el tórax erecto, ya que se le añade la presión hldrostática de la columna de sangre (hasta unos 12 mm Hg), mientras que en los localizados por *encima* de la válvula pulmonar (hacia el vértice) dicha presión disminuye (A, zona 1). En esta zona la $P_{precap}$ puede llegar a ser subatmosféri-ca, de forma que la luz se comprime porque la presión alveolar media en los capilares suele ser atmosférica (PA > Ppreop > $Ppo_{SMp}$; A). Además en esta zona la Q por unidad de volumen pulmonar es pequeña. En los campos intermedios del pulmón (zona 2, A) se puede producir un estrechamiento de la luz del extremo venoso del capilar ($P_{precap}$ > PA > Pposcap), mientras que en la base (zona 3, A) la circulación se mantiene ($P_{p,eC}a_{P}$ > Pposcap * $^{PA}$)· $^{Por\ tatv}$ to, la Q por unidad de volumen aumenta desde el vértice hacia la base (A, B, línea roja).

**Falta de homogeneidad de la ventilación** alveolar. Por efecto de la fuerza de la gravedad, la aireación del espacio alveolar (VA) aumenta por unidad de volumen desde el vértice hacia la base (B, línea naranja), aunque en menor medida que Q, de forma que el cociente VWQ disminuye desde el vértice hacia la base (B, curva verde y escala superior)

La relación ventilación-perfusión media (VA/Q) para el pulmón en conjunto es 0,93 (C2), asumiendo que la ventilación alveolar media (VA) fuera 5,61 · mur$^{1}$ y la perfusión global (Q = GC) 5,6 1 · min"$^{1}$. Si en una situación extrema, una zona llegara a no ventilar nada, VA/Q sería O (Cl); por el contrario, la falta completa de circulación provocaría un cociente VA/Q => °° (C3), ya que sólo entraría aire a los alvéolos afectados (espacio muerto funcional, v. 120). También se pueden producir importantes variaciones regionales del cociente V/Q **(falta** de homogeneidad VA/Q), cuyo valor teórico oscilaría entre O e *o».* Como consecuencia de las mismas variaría la $PA_{02}$ entre el valor mixto venoso $Pv_{02}$ y la $Pi_{02}$ del aire respirado (humedecido) (D). En un pulmón sano ¡ en posición erecta se produce un importante descenso de V/Q entre el vértice y la base (des de 3,3 a 0,63; B, curva verde), de forma que $PA_{02}$ y $PA_{0}O_{2}$ valdrían 17,6 y 3,7 kPa en la zona «hiperventilada» del vértice, 13,3 y 5,3 kPa en la zona intermedia y 11,9 y 5,6 kPa en la base «hipoventilada». Cuando se realiza un esfuerzo, estas diferencias son menos acentuadas, por el aumento de la $P_{precap}$ en la zona IJ La falta de homogeneidad del cociente VA/Q disminuye *Ia eficacia del pulmón en el intercambio gaseoso.* A pesar del elevado valor de $P_{A}0_{2}$ en los vértices pulmonares (unos 17,6 kPa; D, derecha) y del valor normal de la $P_{A}0_{2}$ conjunta, esta zona sólo aporta una pequeña parte de la Q conjunta de las venas pulmonares. Como consecuencia $Pa_{02}$ < $P_{A}o_{2}$. produciéndose una *diferencia alveolo-arterial de $O_2$* ($AaD_{02}$) de unos 1,3 kPa en condiciones normales. Cuando existe un cortocircuito arteriovenoso total (VA/Q = O), la zona del pulmón afectada no emplea el $O_2$ respirado, ya que no entra en contacto con el lecho capilar (situación Cl).

Para impedir valores extremos de VA/Q, existe un mecanismo que regula la circulación pulmonar, la denominada vasoconstricción hipóxica. Unos sensores alveolares desencadenan la vasoconstricción en presencia de una $PA_{02}$ muy reducida mediante señales locales. Este mecanismo produce cortocircuitos en las zonas mal ventiladas o sin ventilación, lo que permite derivar la sangre hacia las regiones «mejor ventiladas» para mejorar el intercambio gaseoso.

En muchas neumopatías se produce una mayor falta de homogeneidad de VA/Q. Así en el *pulmón de shock el* cortocircuito llega a ser un 50% de Q, de forma que un edema pulmonar simultáneo, un obstáculo para la difusión alveolar o una alteración del surfactante podrían desencadenar una insuficiencia respiratoria que comprometiera la vida con mucha rapidez (v. 118).



A. Circulación regional pulmonar (tórax erguido)

Alvéolos
Arteria pulmonar
Vena pulmonar
Pulmones
$P_{precap}$
$P_A$
$P_{postcap}$
Altura del pulmón
Zona 1
$P_A > P_{precap} > P_{postcap}$
Zona 2
$P_{precap} > P_A > P_{postcap}$
Zona 3
$P_{precap} > P_{postcap} > P_A$
Perfusión $\dot{Q}$

B. Circulación y aireación de las regiones pulmonares

$\dot{V}_A/\dot{Q}$
0
3
Inyección
Base
Número de costillas
2
5
$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}}$
Aireación $\dot{V}_A$
Circulación $\dot{Q}$
0
0,5
1,0
1,5
$\dot{Q}$ por $\dot{V}_A$ (l/min por l de pulmón)

C. Influencia de la relación ventilación/perfusión ($\dot{V}_A/Q$) sobre la presión parcial del pulmón

Presión en kPa
Aire externo: $P_{O_2} = 20$, $P_{CO_2} = 0$
$\dot{V}_A = 0$
$P_{O_2} = 5,33$
$P_{CO_2} = 6,13$
$\dot{Q}$
$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = 0$
1
No ventilado
$\dot{V}_A$
$P_{O_2} = 13,33$
$P_{CO_2} = 5,33$
$\dot{Q}$
$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = \frac{5,6}{6} \approx 1$
2
Normal
$\dot{V}_A$
$P_{O_2} = 20$
$P_{CO_2} = 0$
$\dot{Q} = 0$
$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} \to \infty$
3
No perfundido

D. Parámetros regionales de la función pulmonar

Aire externo
Sangre venosa mixta
$P_{CO_2}$ (kPa)
0
2
4
6
8
6
8
10
12
14
16
18
20
$P_{O_2}$ (kPa)
0,07
0,24
0,07
3,3
17,6
3,7
0,93
13,3
5,3
0,13
0,82
1,29
0,63
11,9
5,6
% del volumen pulmonar
$\dot{V}_A$
$\dot{Q}$
(l/min)
$\dot{V}_A/\dot{Q}$
$P_{AO_2}$
$P_{ACO_2}$
(kPa)
Cap. terminal

(A, B, C, D, según West y Mitarb)

## Transporte de $CO_2$ en la sangre

**El** dióxido de **carbono ($CO_2$)** es un producto final del metabolismo energético (v. 228). El $CO_2$ producido en las células corporales se disuelve físicamente y difunde hacia los capilares sanguíneos cercanos. En la sangre una pequeña parte del $CO_2$ sigue disuelto de forma física, pero en su mayoría se **une** de **forma química** como HCOg y carbamato (A, abajo, flecha azul; diferencia arteriovenosa de $CO_2$ en la tabla). La sangre cargada con $CO_2$ llega al corazón derecho a través de los vasos y después a los capilares pulmonares, en los que se libera de su unión (A, flecha roja) y difunde hacia los alvéolos, desde donde se espira (A y v. 106).

La anhidrasa carbónica desempeña un papel fundamental en la reacción HCOi? + $H^+$ ^ $CO_2$ + $H_2O$ que se produce en los eritrocitos (A5,7), ya que esta enzima acelera de una forma importante su equilibrio, lo que mejora el intercambio $CO_2$ ^ HCO? durante el corto período de contacto entre el eritrocito y los alvéolos o los tejidos (<1 s).

**El** $CO_2$ que difunde desde las **células corporales** (A, abajo; tejidos) aumenta Ia $PcO_2$ de la sangre arterial (aprox. 5,33 kPa) con un valor medio en sangre venosa de 6,27 kPa, para lo cual aumenta también el $CO_2$ disuelto físicamente en el plasma. La mayor parte del $CO_2$ difunde hacia los eritrocitos, en los que también aumenta la concentración de $CO_2$ disuelto y a los que se une de forma química. Se produce HCO? (A5,2) y, mediante unión *del carbamato con ¡a hemoglobina* (Hb), **Hb-carbamato** (A3). Tres cuartas partes del HCO! de los eritrocitos sale de los mismos dado que su concentración es mayor que la del plasma, mediante un sistema de antiporte HCOf/CÍ" (intercambio aniónico; desviación de Hamburger; **A4).**

Cuando se produce la unión química del $CO_2$ en los eritrocitos circulantes se liberan hidrogeniones:

Síntesis de bicarbonato:

$CO_2 + H_2O$ ^ $HCCL^3 + H^+$ [5.4]

Síntesis de Hb-carbamato:

$Hb\text{-}NH_2 + CO_2$ ^ $Hb\text{-}NH\text{-}COO\text{-} + H^+$ [5.5]

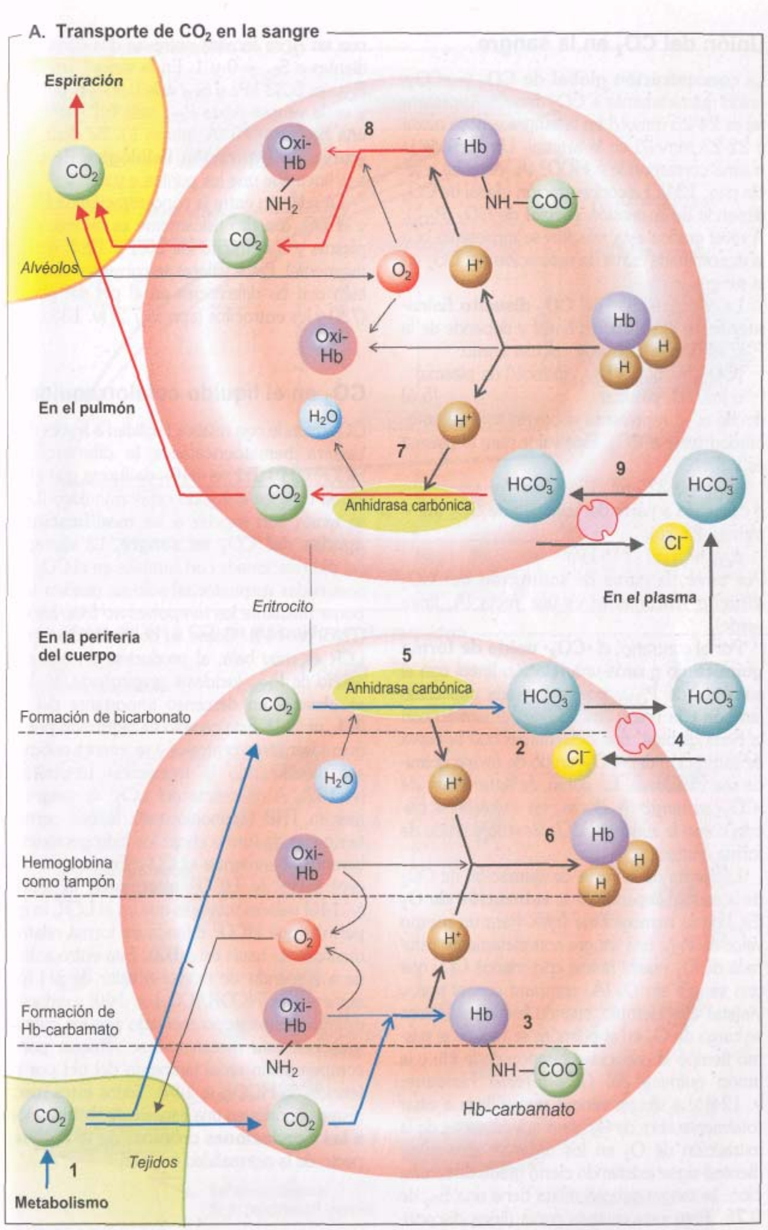
La hemoglobina es un tampon importante para estos hidrogeniones (A6; v. tampon no bicarbonato, v. 140). El desplazamiento de los hidrogeniones en las reacciones 5.4 y 5.5 dificulta su equilibrio rápido, de forma que se pu$_e$.dan unir grandes cantidades de $CO_2$ en forma de HCO! o carbamato. Por eso, la hemoglobina no oxigenada (A, Hb) puede captar más hidrogeniones que la oxigenada (A, oxi-Hb), porque esta última es un ácido más fuerte. Esta característica le permite captar $CO_2$ a los eritrocitos periféricos *(efecto Haldane)* al tiempo que liberan $O_2$, convirtiendo la oxi-Hb en Hb desoxigenada.

**En** los capilares **pulmonares** todas estas reacciones suceden en sentido inverso (A, arriba, flechas roja y negra). Como en ellos la $P_{032}$ es menor que en la sangre venosa, el $CO_2$ difunde hacia los alvéolos, las reacciones 5.4 y 5.5 se producen hacia la izquierda y el $CO_2$ se libera al unirse los hidrogeniones del HCO? y el carbamato (A7 y 8) y el intercambio HCOVCh se invierte (A9). La reoxigenación de la Hb a oxi-Hb en el pulmón revierte esta vía al aumentar la liberación de hidrogeniones *(efecto Haldane).*

Distribución de $CO_2$ *en* la sangre
(mmol/l de sangre, 1 mmol = 22,26 mi de $CO_2$)

| | Disuelto | $HCCL^3$ | Carbamato | Global |
|---|---|---|---|---|
| Arterial | | | | |
| Plasma* | 0,7 | 13,2 | 0,1 | 14,0 |
| Eritrocitos" | 0,5 | 6,5 | 1 , 1 | 8,1 |
| Sangre | 1,2 | 19,7 | 1 ,2 | 22,1 |
| Venosa mixta | | | | |
| Plasma* | 0,8 | 14,3 | aprox. 0,1 | 15.2 |
| Eritrocitos** | 0,6 | 7,2 | 1,4 | 9,2 |
| Sangre | 1,4 | 21,5 | 1,5 | 24,4 |
| Diferencia arteriovenosa de $CO_2$ en la sangre | 0,2 | 1,8 | 0,3 | 2,3 |
| (%dela diferencia arteriovenosa global) | (9%) | (78%) | (13%) | (100%) |

*Aprox. 0,55 l de plasma/l de sangre. ** Aprox. 0,45 l de eritrocitos/l de sangre.


A. Transporte de $CO_2$ en la sangre
Espiración
$CO_2$
Alvéolos
8
Oxi-Hb
$NH_2$
Hb
NH—COO⁻
$CO_2$
$O_2$
H⁺
Oxi-Hb
Hb
H
H
En el pulmón
$H_2O$
H⁺
7
$CO_2$
Anhidrasa carbónica
$HCO_3^-$
9
$HCO_3^-$
Cl⁻
En el plasma
Eritrocito
En la periferia del cuerpo
5
Anhidrasa carbónica
Formación de bicarbonato
$CO_2$
$HCO_3^-$
$HCO_3^-$
2
Cl⁻
4
$H_2O$
H⁺
6
Hb
H
H
Hemoglobina como tampón
Oxi-Hb
$O_2$
H⁺
Formación de Hb-carbamato
Oxi-Hb
$NH_2$
Hb
3
NH—COO⁻
Hb-carbamato
$CO_2$
$CO_2$
1
Tejidos
Metabolismo

## Unión del CO$_2$ en la sangre

La **concentración global de CO$_2$** (= «CO$_2$» unido químicamente + CO$_2$ disuelto físicamente) es 24-25 mmol/1 en la sangre venosa mixta y 22-23 mmol/1 en la arterial. Un 90% de la misma corresponde a HCO! (A, derecha y tabla pág. 124). La concentración global de CO$_2$ depende de la presión *parcial de CO$_2$* (Pco$_2$)· A nivel gráfico esta relación se representa con la denominada curva de saturación del CO$_2$ en la sangre.

La concentración del CO$_2$ disuelto físicamente en el plasma es lineal y depende de la P$_C$o$_2$ existente; se puede calcular como:

[CO$_2$] = O$_0$O$_2$ ' Pco$_2$ (mmol/1 de plasma)
o (ml/1 de plasma) [5.6]

donde a$_{CO2}$ representa el *coeficiente de solubilidad* para el CO$_2$. Este valor para el plasma es a 37 $^0$C:

a$_{c02}$ = 0,225 mi · H · IdV$^1$ o calculado a partir del volumen de CO$_2$ (mi = mmol · 22,26):

acó, = 5 mi · I-$^1$ · kPa'$^1$ Por tanto, la *curva* de saturación *del CO$_2$ disuelto físicamente es* una recta (A, línea verde).

Por el contrario, el «CO$_2$» unido de **forma** química no guarda una relación lineal con el aumento de POO$_Z$> P$^{or}$ $^{ıa}$ limitada capacidad tampón y la unión limitada de carbamino con la hemoglobina, que determinan que la curva de saturación del «C0$_2$» unido de forma química sea curvilínea. La *curva de saturación de* «C0$_2$» conjunto (A, líneas roja y violeta) se calcula como la suma del CO$_2$ disuelto y unido de forma química.

La forma de la curva de saturación de CO$_2$ de la sangre depende de la saturación de O$_2$ (S$_{02}$) de la hemoglobina (Hb). Para un mismo valor de P$_{CO2}$ una sangre completamente saturada de O$_2$ puede unirse con menos CO$_2$ que una sangre sin O$_2$ (A, compare curvas roja y violeta). Por ejemplo, cuando la sangre venosa se carga de O$_2$ en el pulmón, se reduce al mismo tiempo la capacidad tampón de la Hb y la unión química del CO$_2$ *(efecto Haldane;* v. 124). La sangre venosa nunca llega a estar totalmente libre de O$_2$, sino que (después de la extracción de O$_2$ en los órganos correspondientes) sigue existiendo cierto grado de saturación: la sangre venosa mixta tiene una S$_{02}$ de 0,75. Para este valor la curva (línea discontinua en A) se localiza entre las dos correspondientes a **S$_{02}$ = O y** 1. **En** la sangre arterial la P$_{CO2}$ es 5,33 kPa **y S$_{02}$** vale 0,97 (A, punto **o) y** en la venosa mixta P$_{CO2}$ vale 6,27 kPa, conl una S$_{02}$ de 0,75 (A, punto **ü).** Se denomina **«curva** de saturación **fisiológica** de **CO$_2$»** a la línea que une los puntos α **y ü**.

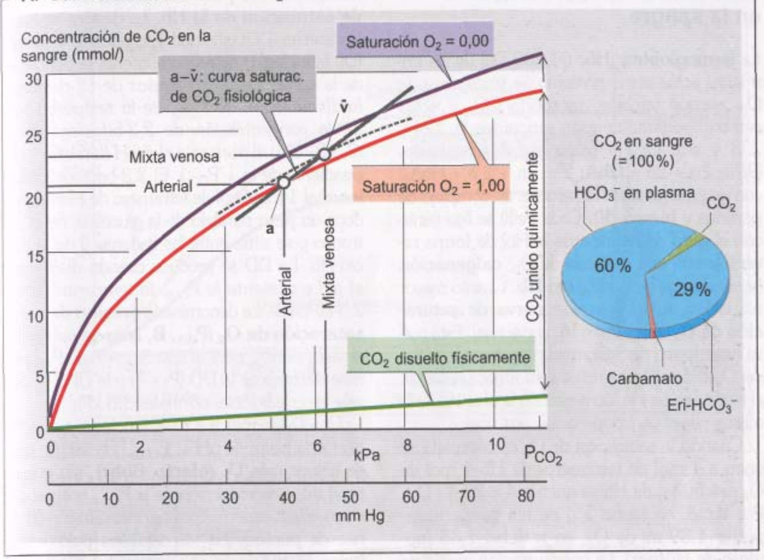
La relación entre la concentración de HCOI **y** el CO$_2$ disuelto físicamente es distinta en el plasma **y** el eritrocito (de 20:1 **y** 12:1, respectivamente). Estos valores se corresponden tam-]bien con las diferencias en el **pH** del plasma (7,4) **y** los eritrocitos (aprox. 7,2) (v. 138 **y** ss.)l

## CO$_2$ en el líquido cefalorraquídeo

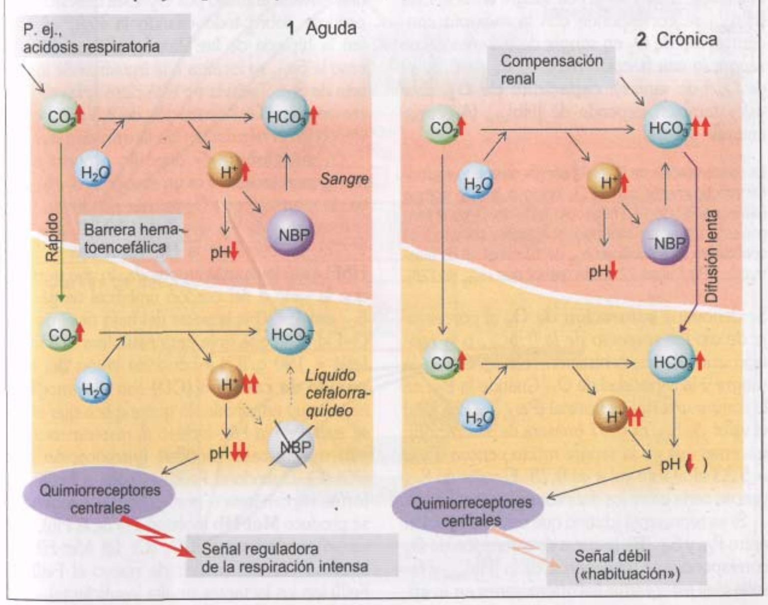
CO$_2$ difunde con relativa facilidad a través de la barrera hematoencefálica (a diferencia de HCO? y H$^+$) (Bl, v. 310), de forma que el valor de P$_{CO2}$ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ajusta con rapidez a las modificaciones agudas del CO$_2$ en sangre. La alteración del pH relacionada con cambios en el CO$_2$ (denominadas respiratorias) sólo se pueden tam$^{1}$ponar mediante los lampones no bicarbonato (TNB) (v. 144). Como su concentración en el LCR es muy baja, al producirse un aumento agudo de P$_{CO2}$ (acidosis *respiratoria,* v. 144) se observa un descenso importante del pH (Bl, pH ü). Este cambio es registrado por los quimiosensores centrales y se intenta compensar modificando la frecuencia respiratoria (v. 132). A diferencia del LCR, la sangre es rica en TNB (¡hemoglobina!), lo que permite tamponar de forma eficaz los hidrogeniones liberados al aumentar el CO$_2$. Por eso, la concentración de HCO? alcanza en la sangre (v. 146) valores mayores que en el LCR, lo que permite que HCO? difunda de forma relativamente lenta hacia éste (B2). Esta entrada tiende a aumentar de nuevo el valor de pH (por aumento de [HCO?]/[C0$_2$]$_;$ v. 140) y reduce el estímulo respiratorio mediado por los quimiosensores; este mecanismo se refuerza por la compensación renal (aumento del pH por re'tención de HCO?; v. 144). Todos estos mecanismos consiguen una especie de «habituación» a las desviaciones crónicas de **la** P$_{CO2}$ respecto de la normalidad (v. 132).

Tabla 5.11 CO$_2$ en la sangre y el líquido cefalorraquídeo

### A. Curva de saturación de CO$_2$



### B. Valor del pH y CO$_2$ en el líquido cefalorraquídeo



## Saturación de $O_2$ y transporte en la sangre

**La hemoglobina (Hb,** 64.500 Da) de los eritrocitos actúa como *proteína de transporte de $O_2$,* aunque también transporta $CO_2$ y actúa como importante *tampón sanguíneo* (v. 124 y 138 y ss.). La Hb consta de 4 subunidades (98%: 2α + 2β = **HbA;** 2%: 2a + 2 δ = $HbA_2$) con un grupo **hemo. El** hemo es un complejo de porfirina **y hierro (II).** Cada Fe(II) se liga (junto con el resto de histidina de la Hb) de forma reversible con una molécula de *0¿.* oxigenación (no oxidación) de la Hb a oxi-Hb. Cuanto mayor sea la $P_{02}$, más $O_2$ se une: **curva de** saturación de **$O_2$** sanguíneo (A, curva roja). Esta curva tiene forma de S (sigmoidea), porque la unión del $O_2$ determina cambios conformacionales en el tetrámero de Hb, aumentando la afinidad de la misma por el $O_2$ (cooperación *positiva).*

Cuando la saturación de $O_2$ es completa se unen a 1 mol de tetrámeros de Hb 4 mol de $O_2$ (64.500 g de Hb se unen a 4 χ 22,4 1 $O_2$). Por tanto, en teoría 1 g de Hb puede transportar 1.39 mi de $O_2$, en realidad 1,35 *(número de Hüfner).* La concentración media de Hb, $[Hb]_{tota|}$, es 150 g/1 de sangre (v. 88). Esta $[Hb]_{total}$ se corresponde con la *máxima concentración de $O_2$ en sangre* de 9,1 mmol/1 de sangre (o una fracción máx. de $O_2$ de 0,203 1 de $O_2$/! de sangre): capacidad de $O_2$. Este valor también depende de $[Hb]_{1013}$, (A, curva amarilla y lila).

La concentración de $O_2$ en la sangre se puede equiparar prácticamente con el $O_2$ unido a la Hb, porque (para una $P_{02}$ de 13,3 kPa) sólo 1,4% del $O_2$ de la sangre está *disuelto físicamente* (A, curva naranja). El coeficiente de solubilidad $α_{θ2}$ es 10 mmol · (l de plasma)~$^1$ · kPa~$^1$ unas 22 veces menor que $O_{002}$ ($^v$· 126).

Se denomina saturación de $O_2$ al *porcentaje de oxi-Hb respecto de la* $[Hb/_{to(0/}$ o la relación entre la concentración real de $O_2$ en la sangre y la capacidad de $O_2$. Cuando la $P_{02}$ en la sangre *arterial* es normal ($Pa_{02}$ = 12.6 kPa) el valor de $S_{02}$ es 0,97 (meseta de saturación), mientras que en la sangre mixta uenosa ($Pv_{02}$ = 5,33 kPa) este valor es 0,73. El valor de $S_{02}$ venosa varía entre los distintos órganos (v. 130). Si se representa (distino que en A) la relación entre $P_{02}$ y $S_{02}$ (B), la curva de saturación de $O_2$ correspondiente no depende de la $[Hb]_{total}$ y resulta fácil *interpretar ¡as alteraciones en Ia afinidad entre Hb* y *$O_2$:* desviación de **la curva** de saturación de **la Hb.** La desviación hacia la derecha (DD) (afinidad J-) o hada la izquierda (Dl) (afinidad T) aplana o aumenta la pendiente de la curva. Entre *las causas de Dl* destacar! *la disminución de* PQ>> *de la temperatura* yj de *la concentración de 2,3-bifosfoglicerato* (2,3-BPG) y el *aumento de! pH* (también inde-j pendiente de la I $P_{CO2}$)· El 2,3-bifosfogliceratoj (normal 1 mol/mol de tetrámero de Hb) se proJ duce un paso paralelo de la glucólisis en el er» trocito y se sitúa entre las cadenas β de la desoxi-Hb. La DD se produce cuando disminuye *el pH* y aumenta *Ia $P_{C02}$, Ia temperatura* y *el 2,3-BPG* (B). La denominada presión de semisaturación de **$O_2$** ($P_0$,5, B, línea de puntos) es el valor de $P_{02}$ para el que $S_{02}$ = 0,5. $P_{05}$ permite determinar la DD ($P_{05}$ T) y la DI ($P_{05}$ J,) y vale en condiciones normales 3,6 kPa.

Una DD significa a nivel funcional que en laj *periferia* (valor de pH 4; $P_{CO2}$ T) la sangre puede liberar más $O_2$ (efecto **Bohr),** sin que se produzca una reducción de la $P_{02}$, porque disminuye la fuerza tractora para su difusión (B, línea de puntos). En los capilares pulmonares (valor de pH T; $P_{CO2}$ 1) se vuelve a producir una elevada afinidad por $O_2$. Esta desviación se produce sobre todo cuando Ia $Pa_{02}$ es baja (en la hipoxia de las alturas), porque en este caso la $Sa_{02}$ se localiza a la izquierda de la meseta de $S_{02}$. Todavía no está claro si las modificaciones en la concentración de 2,3-BPG intervienen en la *regulación de la afinidad del $O_2$.*

La mioglobina (= depósito a corto plazo de **$O_2$** en el músculo) es un monómero **y** su curva de saturación de **$O_2$** es más pendiente para un bajo nivel de $P_{02}$ que la de HbA (C, función, v. 72). La curva de la **Hb** fetal (2α + 2γ = **HbF)** es todavía más empinada, lo que permite que la sangre del cordón umbilical tenga una $S_{02}$ del 45-70%, a pesar del bajo nivel de $P_{02}$ (3-4 kPa) (lo que sirve para mantener la $[Hb]_{total}$ fetal = 180 g/1). La curva de unión del **mo-**nóxido de carbono **(CO)** con la hemoglobina es muy empinada, lo que explica que el $O_2$ se suelte de la Hb, incluso al respirar mezclas con muy escasa cantidad (intoxicación por CO) (C). Cuando el Fe(Il) se oxida a Fe(III) (de forma espontánea o por oxidantes exógenos), se produce Met-Hb (normal 1% de la Hb), que ya no puede ligarse al $O_2$ (C). La *Met-Hb reductasa* permite reducir de nuevo el Fe(III) a Fe(II) (en los lactantes resulta insuficiente).

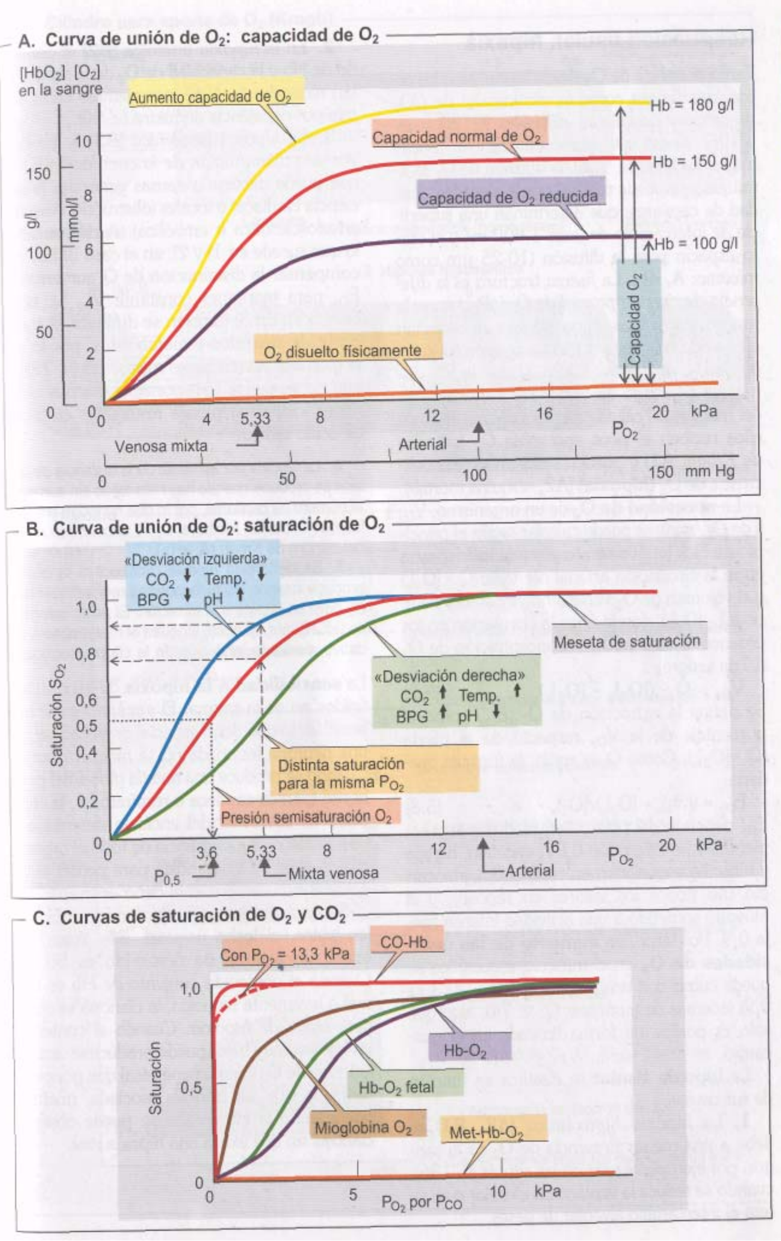


Tabla 5.12 Saturación de $O_2$ y transporte en la sangre

## Respiración tisular, hipoxia

Tanto el aporte de $O_2$ desde la sangre a los tejidos periféricos como la eliminación de $CO_2$ se producen mediante difusión (v. 20 y ss. y 106). Como este último difunde con mucha mayor facilidad (v. 120), la difusión de $O_2$ es limitada y se puede *realizar* por la elevada densidad de capilares, que determinan una superficie de intercambio de unos 1.000 $m^2$ y el corto espacio para la difusión (10-25 μπι como máximo; A, «R»). La *fuerza tractora* es la *diferencia de presión parcial de $O_2$* ($AP_{02}$) entre la sangre capilar y las mitocondrias que necesitan el $O_2$, que no debe ser menor de un valor critico de $P_{O2}$ de unos 0,1 kPa. Como la $P_{O2}$ disminuye a lo largo del vaso capilar y al alejarse del mismo, las células que se localizan lejos de ellos reciben el peor aporte de $O_2$ *(cilindro de Krogh;* Al) y pueden sufrir antes una deficiencia de $O_2$ (hipoxia) (A2; «esquina mortal»).

La necesidad de $\mathbf{O_2}$ de un organismo, $V_{02}$ (1 de $O_2$/min), se puede calcular según el principio de Fick (v. 106) en función de la diferencia entre la circulación arterial ofertada (Q · $[O_2]$J y el volumen de *0%* venoso no empleado/tiempo (Q · $[O_2]$J, donde Q es la circulación en los órganos (1/min) y $[O_2]$ = concentración de $O_2$ (1/1 de sangre):

$$\mathbf{Vo_2 = Q\text{-}(IO_2Ia\text{-}[O_2]J} \qquad [5.7]$$

Se define la extracción de $O_2$ *($E_{02}$)* como el porcentaje de la $V_{02}$ respecto de la oferta (Q · $[O_2]$J. Como Q se anula, la fórmula quedaría:

$$E_{02} = ([0_2]_a \text{-}[O_2UX[O_2I. \qquad [5.8]$$

$E_{02}$ depende del tipo y actividad del órgano: piel 0,04 (= 4%); riñon 0,07; encéfalo, hígado y músculo esquelético en reposo 0,3; miocardio 0,6 (todos los valores en reposo); y el músculo sometido a una actividad intensa hasta 0,9. Por tanto, un aumento de **las** necesidades de $\mathbf{O_2}$ en el músculo esquelético se puede cubrir con una elevación de $E_{02}$ (0,3 => 0,9) (además de aumentar Q; v. 74), algo que sólo es posible de forma limitada en el miocardio.

La hipoxia tisular se clasifica en función de sus causas:

1. La hipoxia *hipoxémica* (A2, Bl) se debe a una menor presencia de $O_2$ en la sangre, por ejemplo al vivir en las alturas (v. 136), cuando se reduce la ventilación alveolar o se altera el intercambio alveolar de gases.

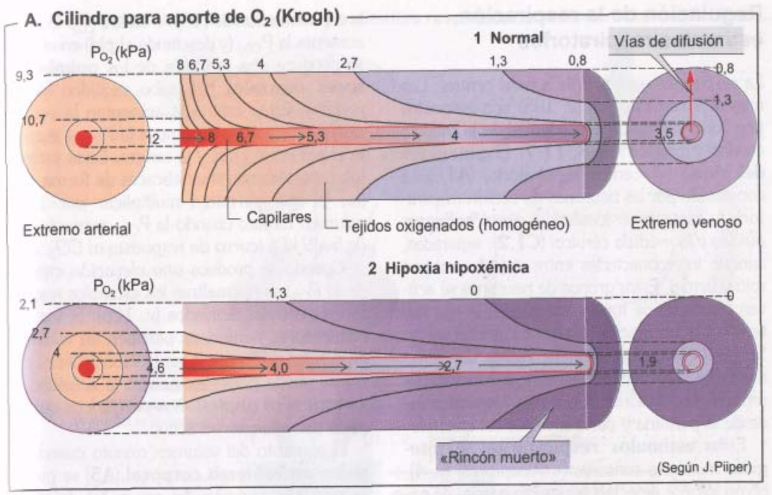
2. En la hipoxia anémica (B2) el contenido de Hb y la capacidad de $O_2$ de la sangre están reducidas (v. 128), por ejemplo en la anemia por deficiencia de hierro (v. 90).

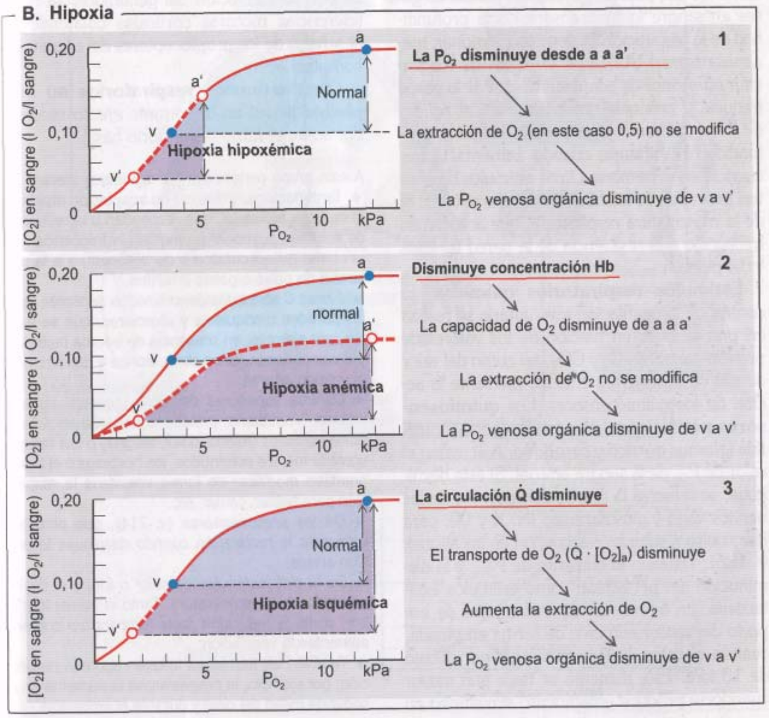
3. La *hipoxia isquémica* (B3) se produce por una *disminución de Ia circulación* (Q ¿)$_t$ que puede deberse a causas generales (insuficiencia cardíaca) o locales (obstrucción vascular arteriosclerótica o embólica). A diferencia de lo que sucede en 1) y 2), en el caso 3) hay que compensar la disminución de Q aumentando $E_{02}$ para mantener constante $V_{02}$ (v. ecuejción 5.7). En 3) también se *dificulta el transporte de sustratos y metabolites, por* lo que la glucólisis anaerobia es menos útil (v. 72), ya que no se puede transportar la glucosa ni eliminar los hidrogeniones resultantes en forma de ácido láctico.

4. La *hipoxia por aumento de la distancia de difusión se* produce cuando hay más tejido sin aumentar el número *de* capilares, por lo que no todas las células que deberían recibir el $O_2$ se encuentran dentro del cilindro de Krogh (A, «R»).

5. Se denomina *hipoxia dtotóxica* a la que se produce cuando las mitocondrias reciben suf cíente $O_2$ pero se impide su utilización. El ácido cianhídrico (HCN), por ejemplo, bloquea el metabolismo oxidativo mediante inhibición *tie* la citocromooxidasa.

La sensibilidad a la hipoxia de los distintos tejidos no es la misma. El *encéfalo* es el más sensible, lo que tiene especial gravedad ya que una neurona lesionada no se recupera nunca. Cuando se produce una anoxia global del organismo (parada cardíaca o respiratoria), la capacidad de sobrevivir del encéfalo determina la posibilidad de supervivencia de todo el organismo. Bastan 15 s de anoxia para perder el conocimiento y en 3 min el daño es irreparable. Se produce cianosis, coloración azulada de los labios, el lecho ungueal, etc., cuando el contenido *arterial* de desoxi-Hb es 50 g/1. Cuando el contenido conjunto de Hb es normal o levemente reducido, la cianosis se considera signo de hipoxia. Cuando el contenido en Hb sea muy bajo, puede producirse una deficiencia de Ü2 (hipoxia anémica) que ponga en riesgo la vida sin cianosis asociada, mientras que cuando la Hb es alta se puede observar cianosis sin que exista una hipoxia real.





## Regulación de la respiración, estímulos respiratorios

*La* respiración se controla a nivel central. Los músculos respiratorios (v. 108) son inervados por fibras nerviosas procedentes de **la** médula cervical **y** torácica **(C4-8, Tl-7).** El generador del ritmo (= «centro» respiratorio) (Al) está constituido por las neuronas de *acción inspiratoria* y espiratoria localizadas en el *bulbo raquídeo y la médula cervical* (Cl,2), separadas, aunque interconectadas entre sí (Al, campos rojo y verde). Estos grupos de neuronas se activan e inhiben de forma alternativa, lo que determina la inspiración y espiración alternante. Se produce un tono independiente del ritmo mediante la formación reticular, que recibe aferencias moduladoras *(estímulos respiratorios)* desde la periferia y parte superior del encéfalo.

Estos estímulos respiratorios se integran mediante sensores (= receptores) (v. 4), como los que detectan la presión parcial de gases en sangre (quimiosensores) o la profundidad de la respiración (distensión pulmonar, *mecanosensores)* (A2). Los sensores de distensión *pulmonar* de adaptación lenta de la pared traqueal y bronquial intervienen en el *reflejo de Hering-Breuer,* que parece limitar la profundidad respiratoria cuando aumenta la frecuencia en el hombre. Otros estímulos de control proceden de los haces *musculares* (v. 318) de la musculatura respiratoria, que adaptan su frecuencia a la resistencia de la pared torácica y del pulmón.

Estímulos respiratorios químicos. El control de la ventilación involuntaria se realiza en primer lugar en función de los valores de presión parcial de $O_2$ y $CO_2$, así como del valor de pH en la sangre y el LCR, mediante la acción de los quimiosensores. Los quimiosensores periféricos de las arterias aorta y carótida (g/omus aórtico *y carotídeo;* A3) miden el valor de $P_{02}$ de la sangre arterial. Si éste disminuye, se refuerza la respiración a través de los nervios vago y glosofaríngeo (N. X y IX), para que vuelva a subir (v. respiración en las alturas; v. 136). También el aumento de $P_{CO_2}$ y la disminución del pH actúan como estímulos excitadores. La frecuencia de transmisión de impulso del sensor aumenta de forma empinada, cuando el valor de $P_{02}$ disminuye por debajo de 13 kPa. Este aumento se hace aún mayor cuando se produce un aumento simultáneo en la concentración de $H^+$ y/o en la $P_{C02}$. Cuando aumenta la $P_{C02}$ (y desciende el pH) en el LCR se produce una reacción de los quimiosensores centrales del bulbo raquídeo (A4 y v. 126). Estos estímulos aumentan la ventilación de forma que disminuya la $P_{CO2}$ y aumente el pH en el LCR y la sangre. Estos estímu-íos *centrales* son muy eficaces de forma aguda, ya que permiten multiplicar por 10 el volumen minuto cuando la $P_{CO2}$ aumenta desde 5 a 9 kPa (curua de respuesta al $CO_2$, A6).

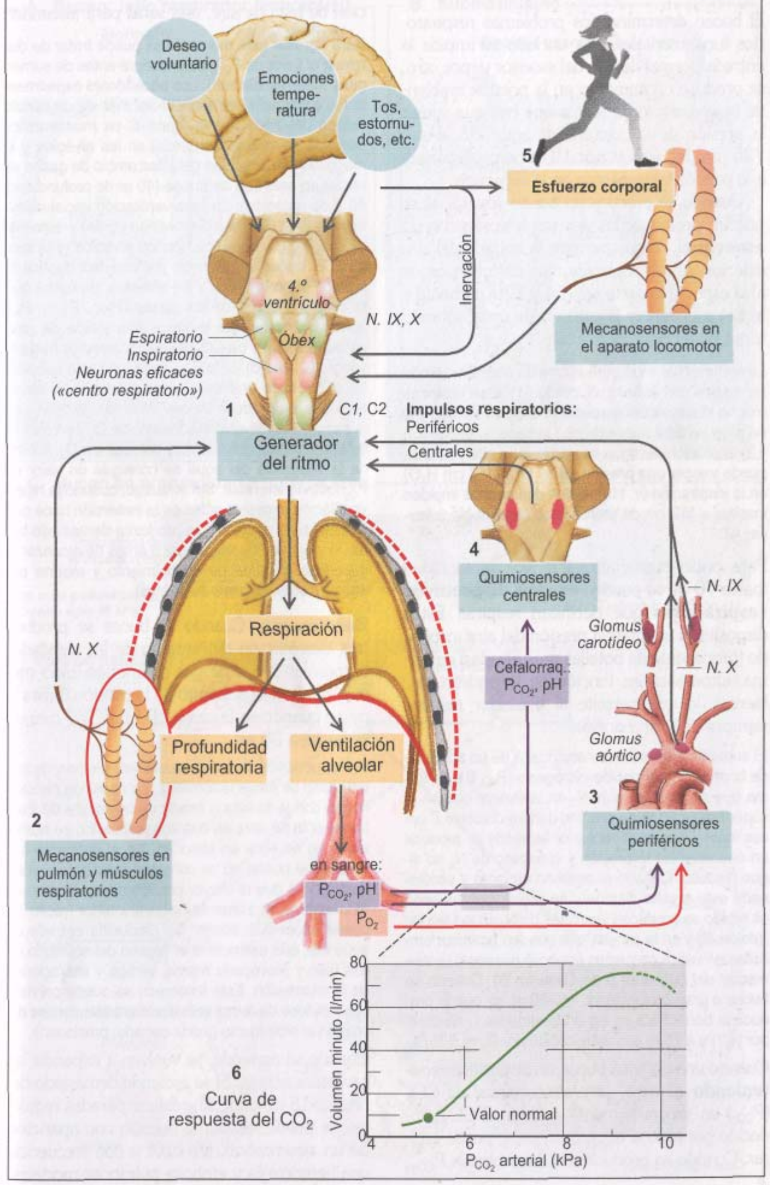
Cuando se produce una *elevación crónica de la ?co2*$^{se}$ normalizan los estímulos respiratorios centrales activados (v. 126). Si los quimiosensores periféricos perciben un aumento de la respiración por la ventilación artificial con $O_2$ se puede poner en peligro la actividad de los *estímulos respiratorios periféricos* que todavía permanecen en activo.

El aumento del volumen minuto cuando se realiza un **esfuerzo corporal** (A5) se produce por: a) inervación del generador del ritmo (eferencias motoras corticales colaterales) y b) señales de los propioceptores del aparato locomotor.

Otros estímulos respiratorios **no** acoplados tienen un importante *efecto modulador* sobre el ritmo respiratorio basal.

A este grupo pertenecen las siguientes aferencias:
* *Terminaciones irritativas* de adaptación rápida en la mucosa bronquial, que responden a la reducción de volumen pulmonar (aumentan la frecuencia respiratoria; *reflejo cefálico o de deflación) y a l a* presencia de polvo o gases irritantes.
» *Fibras C libres* (los denominados sensores J) en las paredes bronquiales y alveolares, que se excitan, por ejemplo, en presencia de edema pulmonar y desencadenan, entre otros, apnea y descenso de la presión arterial.
·» *Centros superiores del SNC* (corteza, sistema límbico, hipotálamo, protuberancia) que se activan por *emociones* (miedo, dolor, alegría) o por *reflejos* como la tos, los estornudos, los bostezos o el hipo y permiten *modificar de forma voluntaria* la respiración park hablar, cantar, etc.
* *De los presosensores* (v. 214), que permiten aumentar la respiración cuando disminuye la presión arterial.
* De la piel *(estímulos de calor o frío)* y el centro regulador de la temperatura. Tanto el aumento (fiebre) como la reducción de la *temperatura corporal* aumentan la ventilación.
» También las hormonas influyen sobre la respiración; por ejemplo, la *progesterone* la aumenta en la segunda mitad del ciclo y durante el embarazo.

A. Regulación de la respiración y estímulos respiratorios


Deseo voluntario
Emociones tempe-ratura
Tos, estornu-dos, etc.
5
Esfuerzo corporal
Inervación
4.º ventrículo
N. IX, X
Espiratorio
Óbex
Inspiratorio
Neuronas eficaces («centro respiratorio»)
Mecanosensores en el aparato locomotor
1
C1, C2
Impulsos respiratorios:
Periféricos
Centrales
Generador del ritmo
4
Quimiosensores centrales
N. IX
Respiración
Glomus carotídeo
N. X
N. X
Cefalorraq.: $P_{CO_2}$, pH
Glomus aórtico
Profundidad respiratoria
Ventilación alveolar
3
2
Quimiosensores periféricos
Mecanosensores en pulmón y músculos respiratorios
en sangre:
$P_{CO_2}$, pH
$P_{O_2}$
6
Curva de respuesta del $CO_2$
Volumen minuto (l/min)
80
60
40
20
0
Valor normal
4
6
8
10
$P_{CO_2}$ arterial (kPa)

## Respiración en el buceo

El buceo determina dos problemas respiratorios fundamentales. Por un lado se impide la entrada normal de aire del exterior **y,** por otro, se produce un aumento en **la** presión ambiental bajo el agua, de forma que hay que sumar la presión de la columna de agua (**98** kPa = **735** mm **Hg** = 1 at por 10 **m** de profundidad) a la presión barométrica en la superficie.

Cuando se practica un buceo superficial se pueden prolongar las vías respiratorias con un **esnorquel,** lo que permite la entrada del aire exterior (A). La respiración se dificulta porque a) el espacio *muerto* (v. 114 y 120) aumenta y b) hay que vencer la presión de agua sobre el tórax para poder inspirar.

La profundidad de la inmersión está limitada cuando se respira con esnorquel, porque 1) si se prolonga mucho el esnorquel aumenta el espacio muerto y si se elige un tubo más estrecho lo hace la resistencia y 2) la presión del agua es demasiado alta y sólo se puede vencer una presión de 11 kPa (112 cm $H_2O$) en la inspiración (v. 116). Estos dos hechos impiden inspirara 112 cm de profundidad (anoxia hipoxémica;A).

Para poder sumergirse a mayor profundidad (hasta 70 m) se pueden emplear dispositivos respiradores que permitan respirar. Estos dispositivos adaptan la presión del aire inspirado (procedente de botellas presurizadas) de forma automática en función de la presión ambiental, lo que permite al buceador respirar siempre de forma normal.

El aumento de presión se acompaña de un aumento de la presión parcial de nitrógeno ($P_{N_2}$: B), de forma que se disuelve más $N_2$ en la sangre que en la superficie (a 60 m de profundidad se disuelve 7 veces más). Cuando el buceador asciende se produce un descenso de la presión y el exceso de $N_2$ no sigue disuelto. Cuando el ascenso es lento y escalonado este exceso difunde y se espira, pero cuando es rápido se producen *vesículas de $N_2$ en los tejidos* (¡dolores!) y en la sangre, que pueden provocar embolias en vasos pequeños *(embolia gaseosa) (enfermedad del buceador o de Caisson;* B). Cuando se bucea a gran profundidad, >40-60 m, se puede producir la borrachera de las profundidades (¿narcosis por $N_2$?) y a 75 m una *intoxicación por* $O_2$ (v. 136).

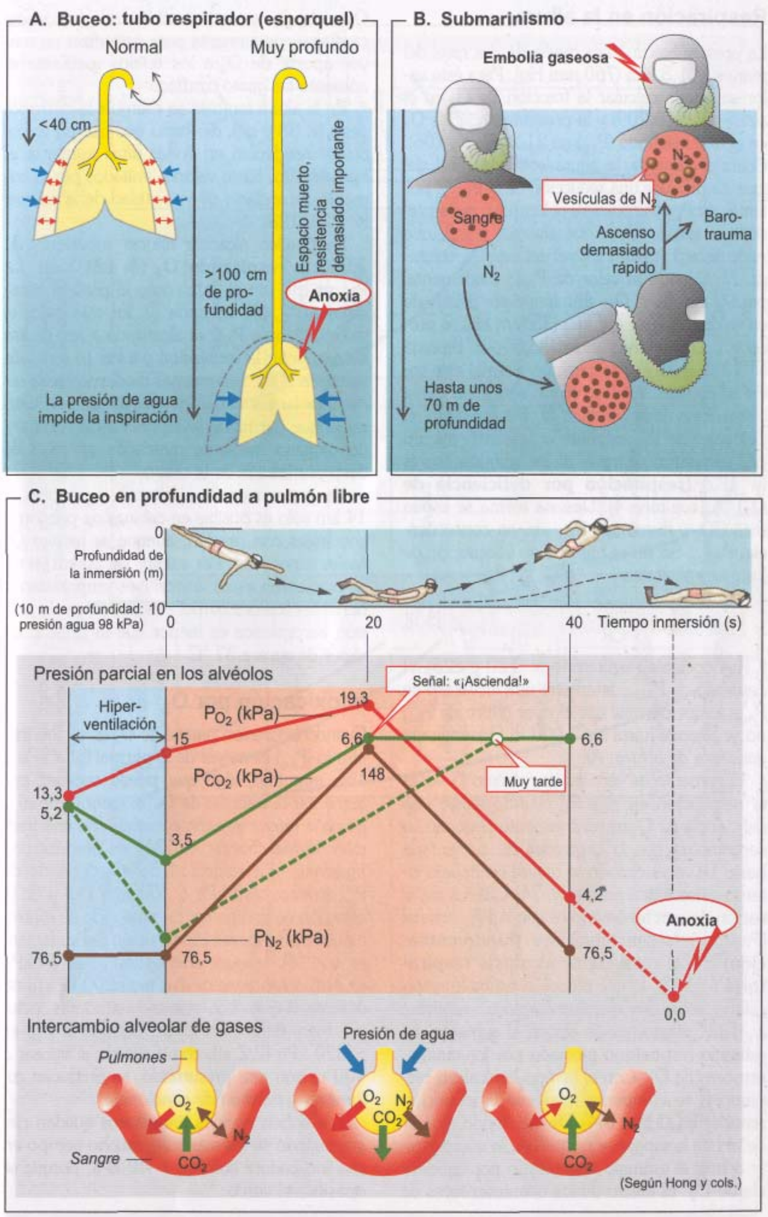
Cuando una persona bucea sin dispositivos sosteniendo el aire, la presión parcial de $CO_2$ ($P_{CO_2}$) en sangre aumenta, porque el $CO_2$ producido por todo el organismo no se puede espirar. Cuando se produce una determinada $P_{CO_2}$, los quimiosensores (v. 132) provocan la sensación de falta de aire, una señal para ¡ascender!

Para retrasar este momento se puede tratar de disminuir el valor de $P_{CO_2}$ de la sangre antes de sumergirse *(hipe/ventilación).* Los buceadores experimentados consiguen permanecer así más de un minuto debajo del agua. En la figura C se muestran los cambios de la presión parcial en los alvéolos y la magnitud y la dirección del intercambio de gases alveolar en este tipo de buceo (10 m de profundidad, 40 s de duración). La hiperventilación inicial disminuye la $P_{CO_2}$ (C, linea discontinua verde) y aumenta algo la $P_{O_2}$ (C, línea roja) en los alvéolos (y la sangre). El buceo a 10 m de profundidad duplica la presión sobre el tórax y los alvéolos, de forma que la presión parcial de los gases ($P_{CO_2}$, $P_{O_2}$ y $P_{N_2}$) aumenta mucho. Se produce una salida de más cantidad de $O_2$ y de $CO_2$ desde los alvéolos hacia la sangre (C, abajo). Si la $P_{CO_2}$ llega a subir lo suficiente, se produce una señal para ascender. Si no se asciende, se produce un descenso rápido de $P_{O_2}$ en la sangre y los alvéolos (consumo de $O_2$ y presión) y se interrumpe el intercambio alveolar de $O_2$. A nivel de la superficie del agua se consigue un valor de $P_{O_2}$ todavía tolerable. Sin embargo, cuando la hiperventilación excesiva antes de la inmersión hace que la señal para ascender se produzca demasiado tarde, el valor de $P_{O_2}$ llega a ser O antes de alcanzar la superficie (pérdida de conocimiento y muerte por ahogamiento; C, línea de puntos).

Barotrauma. Cuando se bucea se produce una disminución del tamaño de las cavidades corporales llenas de gas (pulmones, oído medio, etc.) por el aumento de la presión (hasta la mitad cuando se bucea a 10 m, a 1/4 cuando se bucea a 30 m).

Los dispositivos de buceo ajustan el volumen de aire deficitario de forma automática. La conexión del oído medio con la faringe a través de la trompa de Eustaquio sólo se abre en ocasiones (cuando se bosteza) o no se abre en absoluto (en el enfriamiento). Durante el buceo no se consigue equilibrar el volumen, por lo que la mayor presión de agua sobre el oído externo se transmite hacia el interior (¡dolor!) y puede hacer que estalle. Se produciría entrada de agua fría, que estimularía el órgano del equilibrio de ese lado y provocaría mareo, vértigo y alteraciones de la orientación. Este fenómeno se puede prevenir oponiéndose de forma activa a la entrada de aire del pulmón al oído medio (¡nariz cerrada, presionar!).

Cuando se asciende, se vuelven a expandir las cavidades aéreas. Si se asciende demasiado deprisa (>18 m/min), sin realizar paradas regulares, se puede romper el pulmón con aparición de un neumotorax (v. 110) y con frecuencia una hemorragia y embolia pulmonar mortales.


A. Buceo: tubo respirador (esnorquel)
Normal
Muy profundo
<40 cm
Espacio muerto, resistencia demasiado importante
>100 cm de profundidad
Anoxia
La presión de agua impide la inspiración
B. Submarinismo
Embolia gaseosa
$N_2$
Vesículas de $N_2$
Sangre
$N_2$
Ascenso demasiado rápido
Barotrauma
Hasta unos 70 m de profundidad
C. Buceo en profundidad a pulmón libre
0
Profundidad de la inmersión (m)
(10 m de profundidad: presión agua 98 kPa) 10
0
20
40
Tiempo inmersión (s)
Presión parcial en los alvéolos
Hiperventilación
Señal: «¡Ascienda!»
$P_{O_2}$ (kPa)
$P_{CO_2}$ (kPa)
$P_{N_2}$ (kPa)
13,3
5,2
76,5
15
3,5
76,5
19,3
6,6
148
Muy tarde
6,6
4,2
76,5
Anoxia
0,0
Intercambio alveolar de gases
Presión de agua
Pulmones
Sangre
$O_2$
$CO_2$
$N_2$
$O_2$
$N_2$
$CO_2$
$O_2$
$CO_2$
$N_2$

(Según Hong y cols.)

Tabla 5.15 **Respiración en el buceo**

## Respiración en la altura

La presión barométrica media ($P_{bar}$) a nivel del mar es 101,3 kPa (760 mm Hg). Para este valor se puede calcular la fracción de $O_2$ en el aire I=$F_{102}$ = 0,209) y la presión parcial de $O_2$ en el aire inspirado ($P_{102}$) en 21,2 kPa (v. 106). Cuando aumenta la altura sobre el nivel del mar, se produce una reducción de la $P_{bar}$ y, por tanto, de $P_{102}$ (A, primera columna) y de la presión parcial de $O_2$ en los alvéolos ($P_{A02}$), que mide unos 13,3 kPa a nivel del mar (A, columna 2). Cuando el valor de $P_{A02}$, fundamental para el aporte de $O_2$, disminuye por debajo de un valor crítico de 4,7 kPa (35 mm Hg) se producen alteraciones encefálicas por hipoxia (v. 130). Para una respiración normal este valor se alcanza a 4.000 m de altura (A, curva discontinua de la columna 2). Sin embargo, el descenso de $P_{02}$ estimula el volumen minuto (VJ respiratorio a través de los quimiosensores (v. 132) (respiración por deficiencia de **$O_2$)** (A, columna 4). De esta forma se espira más $CO_2$ y disminuye $P_A$co2 V> $^{en}$ consecuencia, $Pa_{C02}$. Según se muestra en Ia ecuación de los gases alveolares:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{CR} \qquad [5.9]$$

(CR = cociente respiratorio, v. 120 y 228), el descenso de $P_{AC02}$ determina una elevación de $P_{A02}$, lo que permite que el valor crítico de $P_{A02}$ no se alcance hasta los 7.000 m (denominado ganancia *de altura;* A).

El aumento de ventilación máximo (3 veces la respiración en reposo) cuando existe una deficiencia de $O_2$ es relativamente pequeño, si se compara con la capacidad de aumentarla hasta 10 veces cuando se realiza un trabajo intenso a una altura normal (v. 74, **C3).** La explicación de este fenómeno es que la $P_{Co2}$ arterial ($Pa_{002}$) en sangre disminuye (hiperventilación) con la consiguiente **alcalosis** respiratoria (v. 144), lo que reduce el estímulo respiratorio sobre los quimiorreceptores centrales (v. 132), efecto que se opone al aumento del estímulo respiratorio mediado por los quimiosensores de $O_2$. Con el tiempo Ia alcalosis respiratoria se compensa mediante la excreción renal de *HCO?* (v. 144). De este modo el valor de pH de la sangre se normaliza, lo que permite actuar el estímulo respiratorio por deficiencia de $O_2$. El efecto de los quimiosensores de $O_2$ en la altura afecta también a la frecuencia cardíaca, que aumenta para garantizar un mayor aporte de $O_2$ a los tejidos mediante el aumento del gasto cardíaco.

En la altura también se estimula la erifropoyesis (v. 88 y ss.), de forma que tras un período de residencia en zonas altas aumenta el hematócrito, hasta valores limitados por el aumento secundario de viscosidad de la sangre (v. 92 y 188).

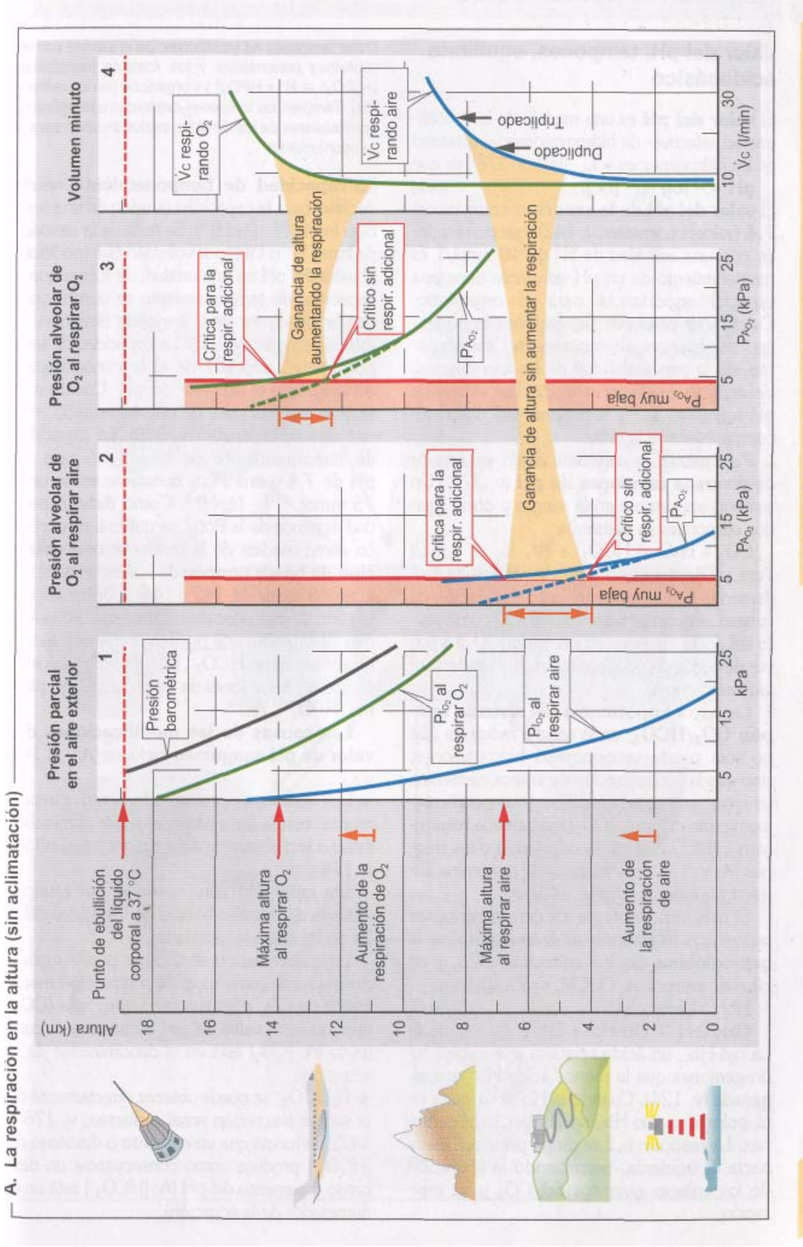
Se pueden alcanzar alturas superiores de 7.000 m respirando $O_2$ (de una bala). La $P_{102}$ es casi tan grande como la presión barométrica $P_{bar}$ (A, columna 3). En este caso, el valor crítico de $P_{A02}$ se alcanzaría a los 12 km sin aumentar la ventilación y a los 14 km si se aumenta el $V_M$. Los aviones modernos para recorridos largos vuelan por debajo de esta altura, lo que permitiría la supervivencia respirando oxígeno mediante mascarilla en caso de despresurización de la cabina.

La supervivencia a alturas superiores a 14 km sólo es posible en cabinas de presión o con trajes con presión, aunque se respire $O_2$ (viajes espaciales). Por encima de 20 km, si no se emplearan estos dispositivos empezarían a hervir los líquidos corporales (A), ya que la presión barométrica es menor que la presión de vapor de agua a 37 $^0$C.

## Intoxicación por $O_2$

Cuando la presión parcial de $O_2$ en el aire inspirado (P|$_{02}$) es mayor de lo normal (>22 kPa o 165 mm Hg), algo que puede suceder por aumentar la fracción de $O_2$ (oxigenoíerapiaj o por una mayor presión conjunta con una fracción normal (buceo, v. 134), se produce una hiperoxia. La toxicidad *del* $O_2$ depende de $P_{102}$ (crítico: >40 kPa o 300 mm Hg) y de la duración de la hipoxia. En presencia de *alteraciones* pulmonares (disminución del surfactante; v. 118), aparece cuando la $P_{102}$ es 70 kPa (0,7 at) durante varios días o de 200 kPa (2 at) durante 3-6 h. Los primeros síntomas incluyen tos y dolor al respirar. Cuando la $P_{102}$ es > 220 kPa (2,2 at), como sucede al bucear a 100 m con aire presurizado, se producen calambres y *pérdida de conciencia.*

Los recién nacidos prematuros quedan ciegos cuando se les mantiene mucho tiempo en una incubadora con $P_{102}$ *í>* 40 kPa, porque se opacifica el vitreo.



## Valor del pH, tampones, equilibrio acidobásico

El **valor** del **pH** es una medida de la concentración «efectiva» de hidrogeniones (= actividad de los hidrogeniones = $f_H \cdot [H^+]$; v. 378), ya que

**pH = -log** ($f_H$ $[H^+]$) |6.1]

El **valor** del **pH** de **la sangre** es como media **7,4** (valores normales; v. 142), que corresponde con una actividad de $H^+$ de 40 nmol/1. El mantenimiento de un pH constante tiene una especial importancia para el organismo. Cuando se producen desviaciones importantes, se observan alteraciones *del metabolismo, de la permeabilidad de las membranas, del reparto de electrólitos,* etc. Los valores de pH inferiores a 7 y superiores a 7,8 son incompatibles con la vida.

Para mantener constante el pH se dispone de diversos tampones de pH (v. 379). Un tampón importante en la sangre y otros líquidos corporales es el sistema

$CO_2 + H_2O$ ^ $HCO_3$- + $H^+$. [6.2]

Para un determinado valor de pH resulta fundamental la relación entre la concentración de la base tampón (en este caso $[HCO_3I)$ respecto del ácido tampón (en este caso $[CO_2]$) a través del valor de $pK_a$ (ecuación de *Henderson-Hasselbalch;* A).

La mayor importancia del sistema tampón **$CO_2/HCO_3$~** en la sangre radica en que no sólo puede tamponar los hidrogeniones, sino que la concentración de ambos elementos tampón se puede *modificar* independientemente uno del otro: $[CO_2]$ mediante la respiración y $[HCO_3I$ a través del hígado y los ríñones (A; v. 174), por lo que se le denomina sistema tampón *abierto* (v. 140).

El más importante de los demás tampones sanguíneos *(= tampón no bicarbonato)* es la hemoglobina de los eritrocitos (320 g de Hb/1 de eritrocitos; CHCM, v. 89, C).

HbH ^ Hb- + $H^+$; [6.3]

Oxi-HbH - Oxi-Hb- + $H^+$. [6.4]

La oxi-Hb~, un ácido relativo, une menos hidrogeniones que la menos acida Hb" desoxigenada (v. 124). Cuando la Hb se oxigena en el pulmón a oxi-Hb, se liberan hidrogeniones. La reacción 6.2 se dirige principalmente hacia la izquierda, permitiendo la liberación de los enlaces químicos del $CO_2$ y su espiración.

Otros tampones no bicarbonato *de* la sangre son las proteínas *plasmáticas* y los *fosfatos* inorgánicos ($H_2PO_4$" ^H* + $HPO_4^{2"}$) y orgánicos (en los eritrocitos). También los tampones orgánicos e inorgánicos intracelulares de los distintos tejidos se usan para el tamponamiento.

La capacidad de tamponamiento resulta decisiva para la capacidad tampón de una solución (mol · **H** · $[\Delta\rho H]^{"1}$). Se trata de la cantidad de iones $H^+$ o OH" por volumen que modifican el valor del pH en una unidad, de forma que la capacidad de tamponamiento se corresponde con la pendiente de la curva de titulación de este tampón (v. 380, **B). La** capacidad de tamponamiento depende de a) la concentración del tampón **y** b) del valor del pH. Cuanto **más** se aleje éste del valor de $pK_a$ del tampón, menor será su capacidad (v. 380). La capacidad de tamponamiento de la sangre para un pH de 7,4 **y** una $PcO_2$ constante es de unos **75** mmol · **H** · $(\Delta\rho H)^{"1}$. Como dicha capacidad depende de la $PCO_2$, se utiliza a nivel clínico como medida de la misma la concentración de **bases** tampón de la sangre, que suele ser **48** mval/1 (v. 142 **y** 146). Corresponde a la suma de las concentraciones de todas las formas de tampón, que pueden unirse con hidrogeniones, como $HCOs^-$, **Hb",** ox¡-Hb~, bifosfoglicerater, los aniones de las proteínas del plasma, $HPO_4^{2'}$, etc.

**Las causas** de **las** modificaciones del **valor de pH** sanguíneo incluyen **(A y** v. 142 v s.):

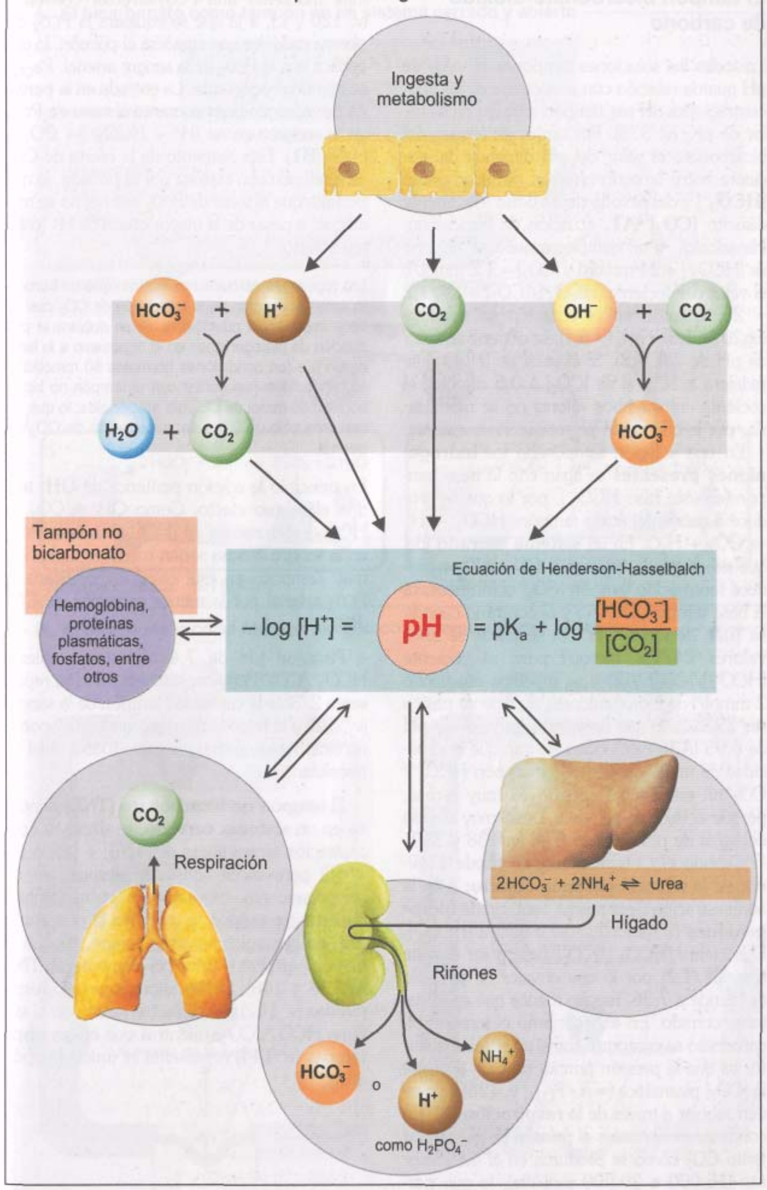
* Los hidrogeniones se adquieren *directamente,* con la dieta (vinagre) o por el metabolismo o son obtenidos de la sangre (en el riñon; v. 1744; ss.).

* Los iones OH" son ingeridos, por ejemplo a través de las sales básicas de los ácidos débiles en las dietas vegetarianas.

» La concentración de $CO_2$ se puede modificar mediante cambios en /a producción metabólica de $CO_2$ o en su espiración. Si la $[CO_2]$ disminuye, el valor del pH aumenta y al contrario (A; $[CO_2]$ está en el denominador de la ecuación).

» El $HCO_3$" se puede obtener directamente de la sangre (excreción renal o diarrea; v. 176 y 1 142), de forma que un aumento o descenso de $[HCO_3']$ produce como consecuencia un descenso o aumento del pH (A; $[HCO_3"]$ está en el numerador de la ecuación).

A. Influencia sobre el valor del pH de la sangre


Ingesta y metabolismo
$HCO_3^-$ + $H^+$
$CO_2$
$OH^-$ + $CO_2$
$H_2O$ + $CO_2$
$HCO_3^-$
Tampón no bicarbonato
Hemoglobina, proteínas plasmáticas, fosfatos, entre otros
Ecuación de Henderson-Hasselbalch
$-\log[H^+] =$ pH $= pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$
$CO_2$
Respiración
$2HCO_3^- + 2NH_4^+ \rightleftharpoons$ Urea
Hígado
Riñones
$HCO_3^-$
o
$H^+$
como $H_2PO_4^-$
$NH_4^+$

## **El tampon** bicarbonato-dióxido **de carbono**

En todas las soluciones tampones el valor de pH guarda relación con el cociente de las concentraciones del par tampon a través de su valor de $pK_a$ (v. 378). Por tanto, en el caso del bicarbonato el valor del pH depende del cociente entre la concentración de bicarbonato **[$HCO_3$"] y** del dióxido de carbono físicamente disuelto **[$CO_2$]** (Al, ecuación de Henderson-Hasselbalch). Por ejemplo, cuando se dispone de [$HCO_3$I = 24 mmol/1 y [$CO_2$] = 1,2 mmol/1, el valor del cociente [$HC0_3$-]/[$CO_2$] = 24/1,2 = 20. Cuando en la ecuación se sustituye log20 (= 1,3) y $pK_a$ (= 6,1), se obtiene un valor de pH de 7,4 (A2). Si el valor de [$HCO_3$I se redujera a 10 y el de [$CO_2$] a 0,5 mmol/1, el cociente entre ambos valores no se modificaría, por lo que el pH permanecería constante.

En una solución tamponada los **hidrogeniones** presentes se ligan con la base tampón (en este caso $HCO_3$"), por lo que se produce a través del ácido tampon: $HCO_3$" + $H^+$ -» $CO_2$ + $H_2O$. En un sistema cerrado (del que no se puede escapar el $CO_2$; A3) se produce tanto ácido tampon ($CO_2$) como necesita la base tampon ($HCO_3$") y al contrario cuando se trate de iones OH". Si se parte de unos valores 24/1,2 mmol/1 para el cociente [$HCO_3$-Vf$CO_2$] (A2) y se modifica añadiendo 2 mmol/1 de hidrogeniones, el cociente pasa a ser 22/3,2, lo que determina un valor de pH de 6,93 (A3). Estas cifras ilustran que la capacidad de tamponamiento del tampon $HCO_3$Y $CO_2$ en un sistema cerrado es muy escasa, porque el valor de $pK_a$ de 6,1 está muy alejado del valor de pH deseado (7,4) (v. 138 y 380).

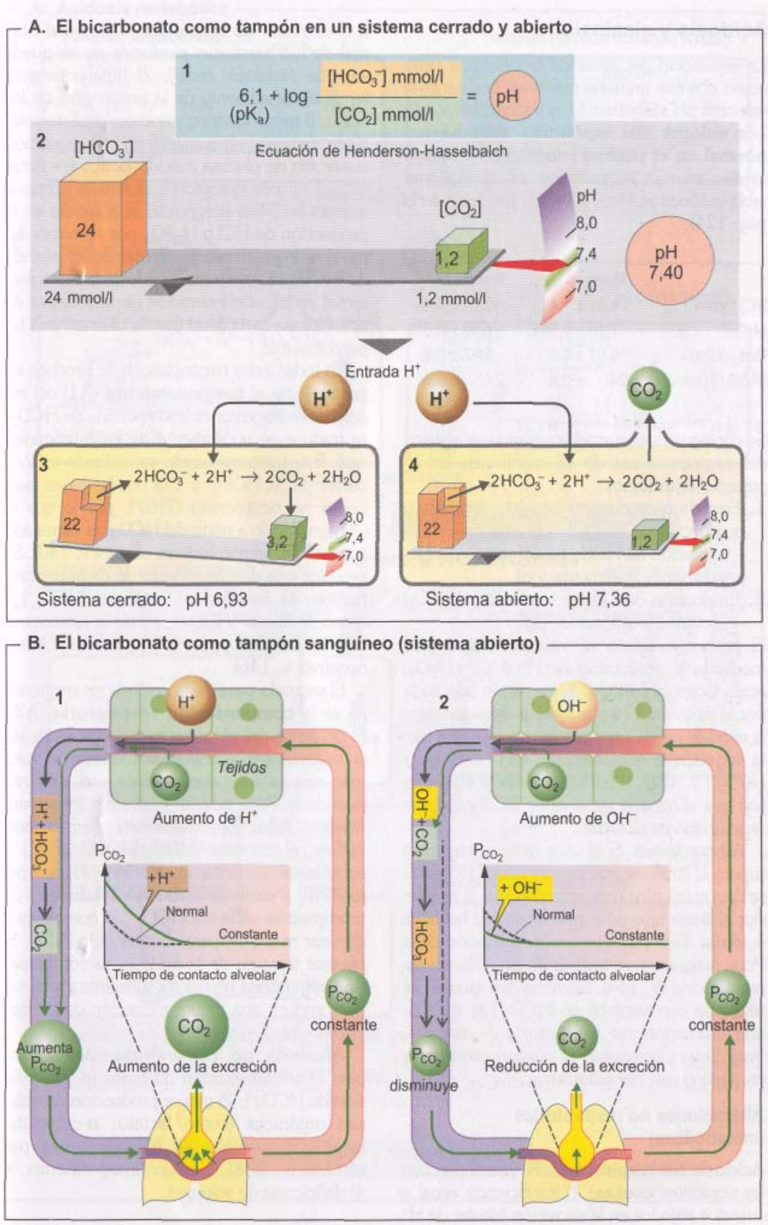
Cuando el $CO_2$ resultante se puede *eliminar de la solución* (sistema abierto; A4), la administración de la misma cantidad de hidrogeniones (2 mmol/1), sólo modifica [$HCO_3$I. El cociente [$HCO_3$1/[$C0_2$] pasa a ser en este caso 22/1,2, por lo que el valor de pH sólo desciende a 7,36, mucho menos que en el sistema cerrado. En el organismo el tampón bicarbonato se comporta como un sistema abierto, ya que la *presión parcial de $CO_2$* ($PcO_2$) y la [$CO_2$] plasmática (= α · $P_{C02}$; v. 126) se pueden regular a través de la respiración (B). En condiciones normales el pulmón puede espirar tanto $CO_2$ como se produzca en el metabolismo (15.000 a 20.000 mol/día), lo que permite mantener una $PcO_2$ alveolar constante (v. 120 y s.), a la que se equipara la $PcO_2$ del plasma cada vez que atraviesa el pulmón, lo'que implica que la $PCO_2$ de la sangre arterial, $Pa_{002}$, se mantiene constante. La entrada en la periferia de hidrogeniones aumenta el valor de $PcO_2$ en la sangre venosa ($H^+$ + $HCO_3$" -> $CO_2$ + $H_2O$) (Bl). Este aumento de la oferta de $CO_2$ es eliminado con rapidez por el pulmón, lo que permite que el valor de $PcO_2$ arterial no se modifique, a pesar de Ia mayor oferta de $H^+$ (sistema abierto).

Los siguientes cálculos nos ilustran que un aumento como el descrito en la espiración de $CO_2$ casi no tiene importancia cuantitativa. Si se doblara la producción de hidrogeniones en el organismo a lo largo de un día (en condiciones normales 60 mmol/día), *se* producirían (sin contar con el tampón no bicarbonato) 60 mmol de $C0_2$/día adicionales, lo que representa solo un 0,3% de la excreción *de* $C0_2$/día normal.

En principio la adición periférica de OH" tendría el mismo efecto. Como OH" + $CO_2$ -»· $HCO_3$-, el aumento de [$HCO_3$I y de la $PcO_2$ en la sangre venosa serían menores de lo normal. Tampoco en este caso se modificaría la $PCO_2$ arterial por la menor excreción de $CO_2$ (B2).

Para un pH de 7,4 el sistema abierto $HCO_3$V$CO_2$ ($PCO_2$ constante 5,33 kPa) representa 2/3 de la capacidad tampón de la sangra (v. 138) y el resto lo representan los tampones no bicarbonato presentes sobre todo a nivel intracelular.

El tampón no bicarbonato **(TNB)** tampona en un sistema cerrado, es decir, su concentración global ([base del TNB] + [ácido del TNB]) permanece constante después de un tamponamiento. Sin embargo, sufre cambios importantes cuando se modifica la concentración de hemoglobina en la sangre, ya que la *hemoglobina* es el principal elemento del TNB (v. 138 y 146). En las alteraciones no respiratorias (v. 142) el TNB actúa junto con el sistema $HCO_3$V$CO_2$, mientras que en las respiratorias (v. 144) representa el único tampón eficaz.


A. El bicarbonato como tampón en un sistema cerrado y abierto
1
6,1 + log
(pKa)
[HCO3−] mmol/l
[CO2] mmol/l
= pH
Ecuación de Henderson-Hasselbalch
2
[HCO3−]
24
24 mmol/l
[CO2]
1,2
1,2 mmol/l
pH
8,0
7,4
7,0
pH 7,40
Entrada H+
H+
H+
CO2
3
2HCO3− + 2H+ → 2CO2 + 2H2O
22
3,2
8,0
7,4
7,0
Sistema cerrado: pH 6,93
4
2HCO3− + 2H+ → 2CO2 + 2H2O
22
1,2
8,0
7,4
7,0
Sistema abierto: pH 7,36
B. El bicarbonato como tampón sanguíneo (sistema abierto)
1
H+
CO2
Tejidos
Aumento de H+
H+ + HCO3−
CO2
PCO2
+H+
Normal
Constante
Tiempo de contacto alveolar
Aumenta PCO2
CO2
Aumento de la excreción
PCO2 constante
2
OH−
CO2
Aumento de OH−
OH− + CO2
HCO3−
PCO2
+ OH−
Normal
Constante
Tiempo de contacto alveolar
PCO2 disminuye
CO2
Reducción de la excreción
PCO2 constante

## **Acidosis y** alcalosis

**La** regulación del equilibrio acidobásico tiene como objetivo primario mantener constante el valor del pH sanguíneo (y, por tanto, corporal). Los **valores** del equilibrio acidobásico **normal en el plasma** (medidos en **la** sangre capilar arterial) se muestran en la siguiente tabla (eritrocitos, $PCO_2$ **y** [$HCO_3$I; **v.** tabla en la pág. 124):

| | Mujeres | Hombres |
|---|---|---|
| [H*] (nmol/l) | 39,8 ±1,4 | 40,7 ±1 ,4 |
| PH | 7,40 ±0,01 5 | 7,39±0,01E |
| $PcO_2$ (KPa) | 5,07 ± 0,3 | 5,47 ± 0,3 |
| [$HCO_3$-] (mmol/l) | 24 ± 2,5 | 24 ± 2,5 |

Se consigue mantener el equilibrio acidobásico del organismo cuando se mantienen los siguientes equilibrios:

!.(Entrada o producción de $H^+$) - (entrada o producción de $HCO_3$") = (excreción de $H^+$) - (excreción de $HCO_3$') = 60 mmol/día (dependiente de la alimentación). **2.** (Producción de $CO_2$) = (excreción de $CO_2$) = 15.000-20.000 mmol/día. El primer equilibrio se mantiene sobre todo mediante la producción de $H^+$ ($HCl_1$ $H_2SO_4$, ácido láctico, $H_3PO_4$) y la excreción adecuada por el riñon (v. 174 y ss.). Se puede aumentar la entrada de $HCO_3$', por ejemplo en una dieta vegetariana (metabolismo: OH~ + $CO_2$ -> $HCO_3$': v. 138), y para mantener el equilibrio hay que eliminarlo en la orina (la orina de un vegetariano es alcalina).

Alteraciones. Si el valor del pH sanguíneo supera el límite alto de la normalidad (v. tabla), se denomina *alcalosis,* mientras que si es inferior al límite bajo de la normalidad se habla de *acidosis.* Si la causa es una modificación de la $PCO_2$ sanguínea se trataría de una *alteración respiratoria* (v. 144), mientras que cuando se relaciona con cambios en [$HCO_3$") se trata de una *alteración no respiratoria (= metabólica).* Estas alteraciones se pueden compensar en parte o casi por completo.

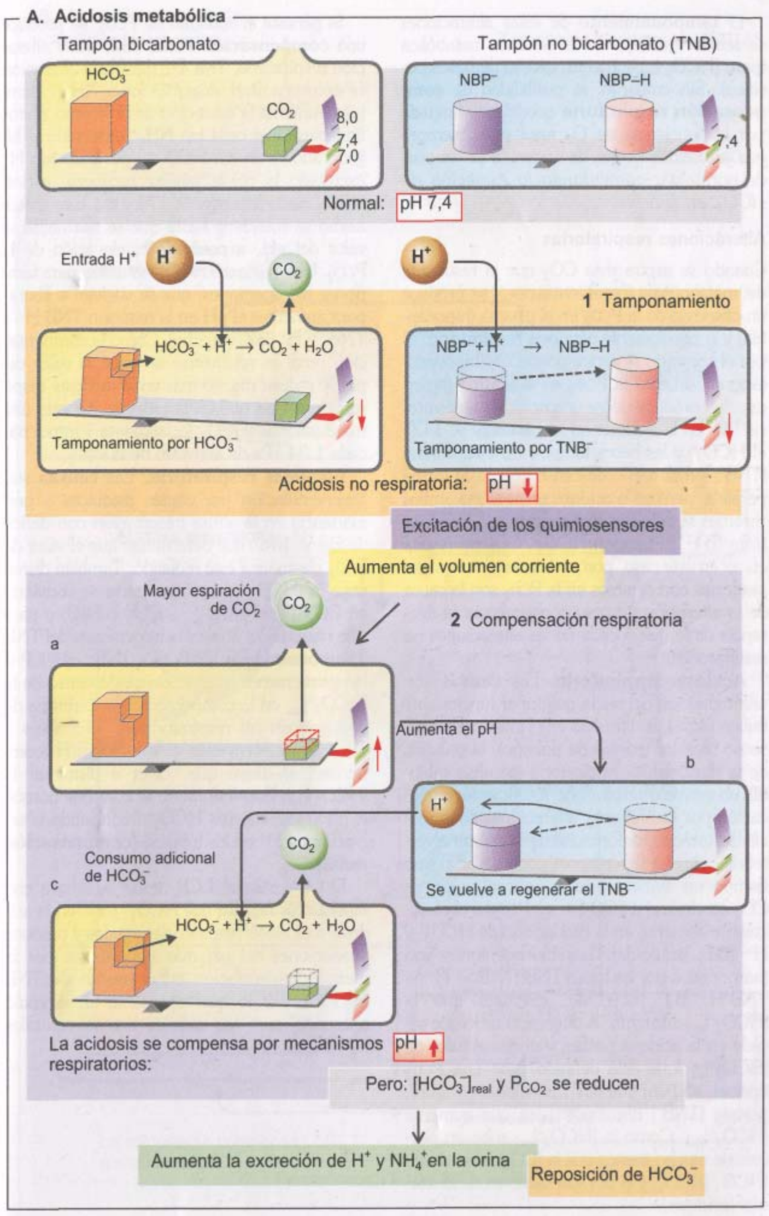
### **Alteraciones no respiratorias** (metabólicas)

Acidosis no respiratoria. Se relacionan con las siguientes **causas:** 1) insuficiencia renal o defectos aislados en la secreción tubular de $H^+$ a nivel renal, de forma que la cantidad normal de hidrogeniones producida no se puede excretar *(acidosis renal);* 2) hiperpotasemia (v. 180); 3) aumento de la producción de los ácidos β-hidroxibutírico y acético *(diabetes mellitus, hambre);* 4) aumento en la degradación anaerobia de glucosa a ácido láctico (-> lactatef + $H^+$), por ejemplo en el trabajo corporal intenso (v. 74) o la hipoxia; 5) aumento en la producción de HCl y $H_2SO_4$ por el metabolismo si se ingieren muchas proteínas; 6) pérdida de [$HCO_3$'] a nivel renal *(acidosis tubular proximal renal,* administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica) y en la diarrea, y 7) hiperpotasemia.

En todas estas circunstancias se produce en primer lugar el tamponamiento (Al) del exceso de hidrogeniones (cada pérdida de $HCO_3^-$ se traduce en un aumento de los hidrogeniones). Este tamponamiento es realizado en 2/3 partes por el $HCO_3$" y 1/3 por las bases tampones no bicarbonato (TNB~), por lo que el $CO_2$ producido a partir del $HC0_3$~ es eliminado a través del pulmón (sistema abierto; v. 140). Se *produce una disminución tanto de Ia concentración de bicarbonato estándar* [$HCO_3$^$_{13}$,, como de Ia *real* [$HCO_3$~]$_{real}$ y de *Ia concentración de bases tampon* [BT~] (exceso de bases negativo; v. 146).

El segundo paso de la acidosis no respiratoria es la compensación respiratoria (A2). El descenso del pH determina (a través de los quimiosensores centrales) un aumento del volumen respiratorio, que produce una disminución de la $PCO_2$ arterial y alveolar *(hiperventilación;* A2a). Este mecanismo permite normalizar el cociente [$HCO_3$IX[$CO_2$] (20:1) y también (al aumentar el valor del pH) recuperar TNB- a partir de TNB-H (A2b). En este último paso se consume $HCO_3$", lo que obliga a eliminar más $CO_2$ para compensarlo (A2c). Si persiste la causa de la acidosis, la compensación respiratoria no resulta suficiente y se tiene que producir una mayor *excreción de* $H^+$ por *el riñon* (v. 174 y ss.).

**Alcalosis** no respiratoria. Se produce por: 1) administración de bases (p. ej., infusión de $HCO_3$'); 2) mayor producción de aniones orgánicos (como lactato, a-cetoglutarato$^2$~); 3) *pérdida de hidrogeniones por* vómitos (v. 238) o en la hipopotasemia, y 4) deficiencia de volumen.


A. Acidosis metabólica
Tampón bicarbonato
Tampón no bicarbonato (TNB)
$HCO_3^-$
$CO_2$
8,0
7,4
7,0
NBP⁻
NBP–H
7,4
Normal: pH 7,4
Entrada H⁺
H⁺
$CO_2$
H⁺
1 Tamponamiento
$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$
NBP⁻ + H⁺ → NBP–H
Tamponamiento por $HCO_3^-$
Tamponamiento por TNB⁻
Acidosis no respiratoria: pH ↓
Excitación de los quimiosensores
Aumenta el volumen corriente
Mayor espiración de $CO_2$
$CO_2$
2 Compensación respiratoria
a
Aumenta el pH
b
H⁺
Consumo adicional de $HCO_3^-$
$CO_2$
c
Se vuelve a regenerar el TNB⁻
$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$
La acidosis se compensa por mecanismos respiratorios: pH ↑
Pero: $[HCO_3^-]_{real}$ y $P_{CO_2}$ se reducen
Aumenta la excreción de H⁺ y $NH_4^+$ en la orina
Reposición de $HCO_3^-$

El tamponamiento de estas alteraciones se realiza igual que en la acidosis metabólica (pero $(HCO_3^-J_{85}$, aumenta, exceso de bases positivo). Sin embargo, la posibilidad de **compensación** respiratoria queda muy limitada por la deficiencia de $O_2$ resultante. Siempre que la alcalosis no sea de origen renal, se puede normalizar *aumentando ¡a excreción de $HCO_3$- en la orina.*

## Alteraciones respiratorias

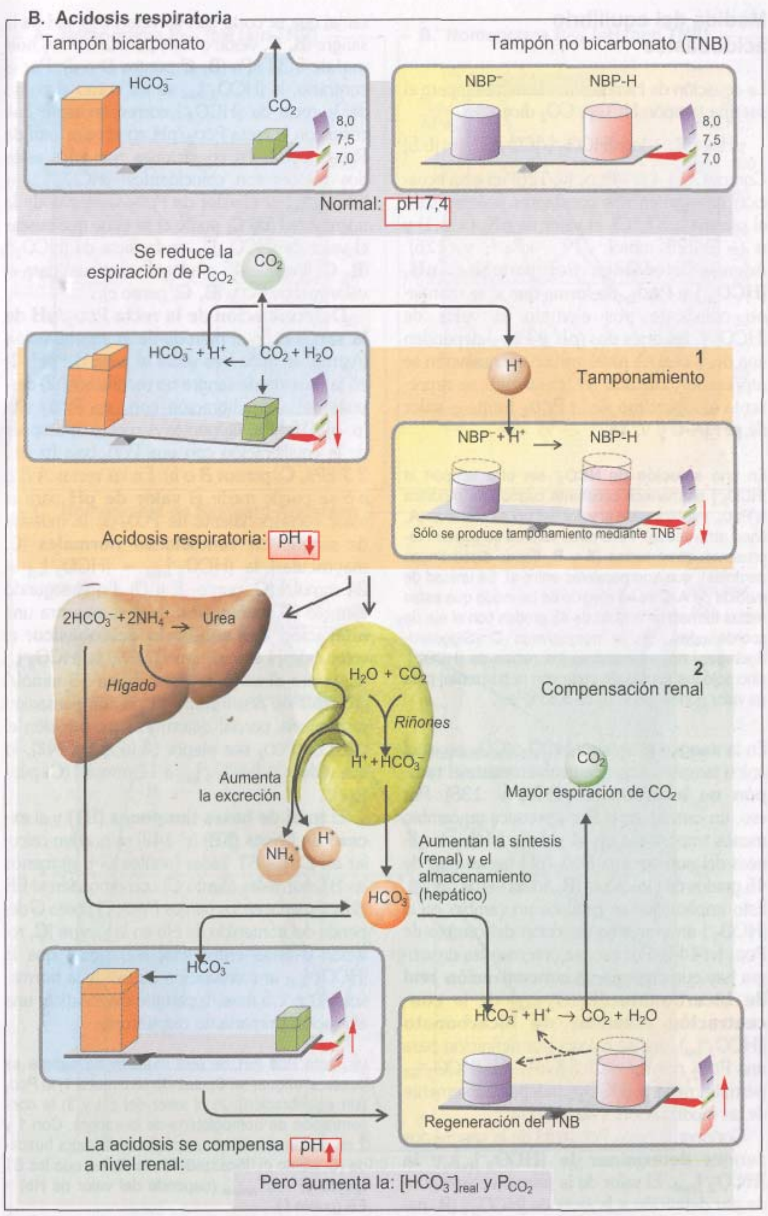
Cuando se espira más $CO_2$ que el resultante del metabolismo (hiperventilación), se produce un descenso de la $PcO_2$ en el plasma (hipocapnia) y la consiguiente *atcalosis respiratoria.* Si por el contrario se espira poco $CO_2$ (hipoventilación), aumenta la $PcO_2$ en el plasma (hipercapnia), produciéndose una acidosis respiratoria (B). En Ia acidosis no respiratoria (v. 142), el $HCO_3$" y las bases tampon no bicarbonato (TNB") tamponan el descenso del pH de forma paralela, pero en la acidosis respiratoria ambos sistemas se comportan de una forma muy distinta (Bl). El tampon $HCO_3YCO_2$ no resulta eficaz en este caso, porque las alteraciones respiratorias con cambios en la $PcO_2$ son la causa de la alteración y no su consecuencia (a diferencia de lo que sucede en las alteraciones no respiratorias).

Acidosis respiratoria. Las **causas** son una reducción del tejido pulmonar funcionante (tuberculosis), la dificultad en el intercambio gaseoso alveolar (edema de pulmón), la parálisis de la musculatura respiratoria (parálisis infantil), un estímulo respiratorio insuficiente (intoxicación por somníferos), alteraciones de la movilidad torácica (deformidad de la columna vertebral), etc. La hipercapnia conlleva al mismo tiempo un aumento de la concentración de $CO_2$ en el plasma ($[CO_2] = \alpha \cdot PcO_2$) y el consiguiente aumento en la producción de $HCO_3$" y $H^+$ (Bl, izquierda). Los hidrogeniones son tamponados por las bases TNB (TNB" + $H^+$^ TNB-H; **Bl,** derecha), mientras que la $[HC0_3"]_{raal}$ aumenta. A diferencia de lo que sucede en la acidosis no respiratoria, el valor de $[HC0_3"]_{est}$ (que está definido para una $PcO_2$ normal; v. 146) y la [BT"] *permanecen igual,* porque [TNB"] disminuye para que aumente $[HCO_3$-U. Como la $[HCO_3"]$^ sube en porcentaje mucho menos que la $[CO_2]$, el cociente $[HCO_3\text{-}]/[C0_2]$ y el pH son menores de lo normal (acidosis).

Si persiste el aumento de $PCO_2$, se produce una compensación renal (B2) de la alteración respiratoria. Tras 1-2 días de la alteración se excreta a nivel renal más iones $NH_4^+$ y también aumenta la excreción de $H^+$ (como ácidos titulables). Por cada ion $NH_4^+$ excretado el hígado ahorra un ion $HCO_3$" y por cada ion $H^+$ excretado la célula tubular recupera un ion $HCO_3$" hacia la sangre (v. 174 y ss.). Este mecanismo se mantiene hasta que se normaliza el valor del pH, a pesar de la elevación de la $PcO_2$. Una parte del HCOf se utiliza para tamponar hidrogeniones, que se vuelven a liberar para aumentar el pH en la reacción TNB-H -> TNB" + $H^+$ (B2, derecha). Como la compensación renal es relativamente lenta, el valor del pH se reduce mucho más en la acidosis respiratoria aguda que en la crónica. En esta última el valor de $[HCO_3\text{-}]_{real}$ aumenta 1 mmol por cada 1,34 kPa de aumento de la $PcO_2$.

**Alcalosis** respiratoria. Las **causas** son hiperventilación por causas psíquicas o permanencia en la altura (respiración con déficit de $O_2$; v. 136), que determinan que el valor de $PcO_2$ plasmática esté reducido. También disminuye Ia $[HCO_3\text{-}L_{831}$, ya que parte **se** convierte en $CO_2$ ($H^+$ + $HCO_3$" -» $CO_2$ + $H_2O$) **y** para esta reacción se liberan hidrogeniones del TNB (tamponamiento: TNB-H -»TNB" + $H^+$). Por **la** misma razón, se produce un descenso de la $[HC0_3"]_{real}$ en la compensación respiratoria de una acidosis no respiratoria (v. 143 abajo **y** 146). Para normalizar **el** valor del pH (compensación), tiene que volver a disminuir la $[HC0_3"]_{real}$. Este fenómeno se consigue porque el riñon excreta más $HCO_3$" (reduciendo la secreción de $H^+$ en los túbuios) (compensación renal).

El $CO_2$ pasa al **LCR** desde la sangre con mucha **más** rapidez que $HCO_3$" **y** $H^+$ en **la** acidosis o alcalosis respiratorias agudas **y** produce desviaciones del pH **más** importantes por la menor concentración en el mismo de TNB (v. 126), por lo que representa un estímulo adecuado para los quimiosensores centrales (v. 132).


B. Acidosis respiratoria
Tampón bicarbonato
Tampón no bicarbonato (TNB)
$HCO_3^-$
$CO_2$
8,0
7,5
7,0
$NBP^-$
NBP-H
Normal: pH 7,4
Se reduce la espiración de $P_{CO_2}$
$CO_2$
$HCO_3^- + H^+ \leftarrow CO_2 + H_2O$
$H^+$
1
Tamponamiento
$NBP^- + H^+ \rightarrow$ NBP-H
Sólo se produce tamponamiento mediante TNB
Acidosis respiratoria: pH↓
$2HCO_3^- + 2NH_4^+ \rightarrow$ Urea
Hígado
$H_2O + CO_2$
Riñones
$H^+ + HCO_3^-$
Aumenta la excreción
$NH_4^+$
$H^+$
2
Compensación renal
$CO_2$
Mayor espiración de $CO_2$
Aumentan la síntesis (renal) y el almacenamiento (hepático)
$HCO_3^-$
$HCO_3^-$
$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$
Regeneración del TNB
La acidosis se compensa a nivel renal: pH↑
Pero aumenta la: $[HCO_3^-]_{real}$ y $P_{CO_2}$

## Medida del equilibrio acidobásico

La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema tampon $HCO_3VCO_2$ dice:

$$pH = pK_a + \log ([HC0_3-]/[C0_2]). \qquad [6.5]$$

Como $[CO_2] = \alpha \cdot PcO_2$ (v. 126) en esta ecuación intervienen dos constantes (valores para el plasma a 37 $^0$C), el valor de $pK_a$ (= 6,1) y a (= 0,225 mmol · H · kPa$^{'1}$; v. 126). Además intervienen tres *variables,* **pH, $[HCO_3"]$ y $PCO_2$,** de forma que si se mantiene constante por ejemplo el valor de $[HCO_3"]$, las otras dos (pH *y $PcO_2$)* dependen una de la otra. A nivel gráfico esta relación se representa con una recta, cuando se representa el *logaritmo de Ia* **$PcO_2$** frente al valor de **pH** (A-C **y** v. 382).

En una **solución de $HCO_3$-** sin otro tampon la $[HCO_3$-] permanece constante cuando se modifica la $Pco_2$, mientras que el valor del *pH se modifica* (A, línea atravesada). Para otros valores se pueden representar otras rectas (A y B, líneas discontinuas naranjas), que son paralelas entre sí. La unidad de medida de A-C se ha elegido de tal modo que estas rectas forman un ángulo de 45 grados con el eje de coordenadas. En el nomograma C *(Siggaard-Andersen)* no se muestran las rectas de $[HCO_3$-], sino sólo los puntos de corte con la horizontal para un valor normal de $PcO_2$ de 5,33 kPa.

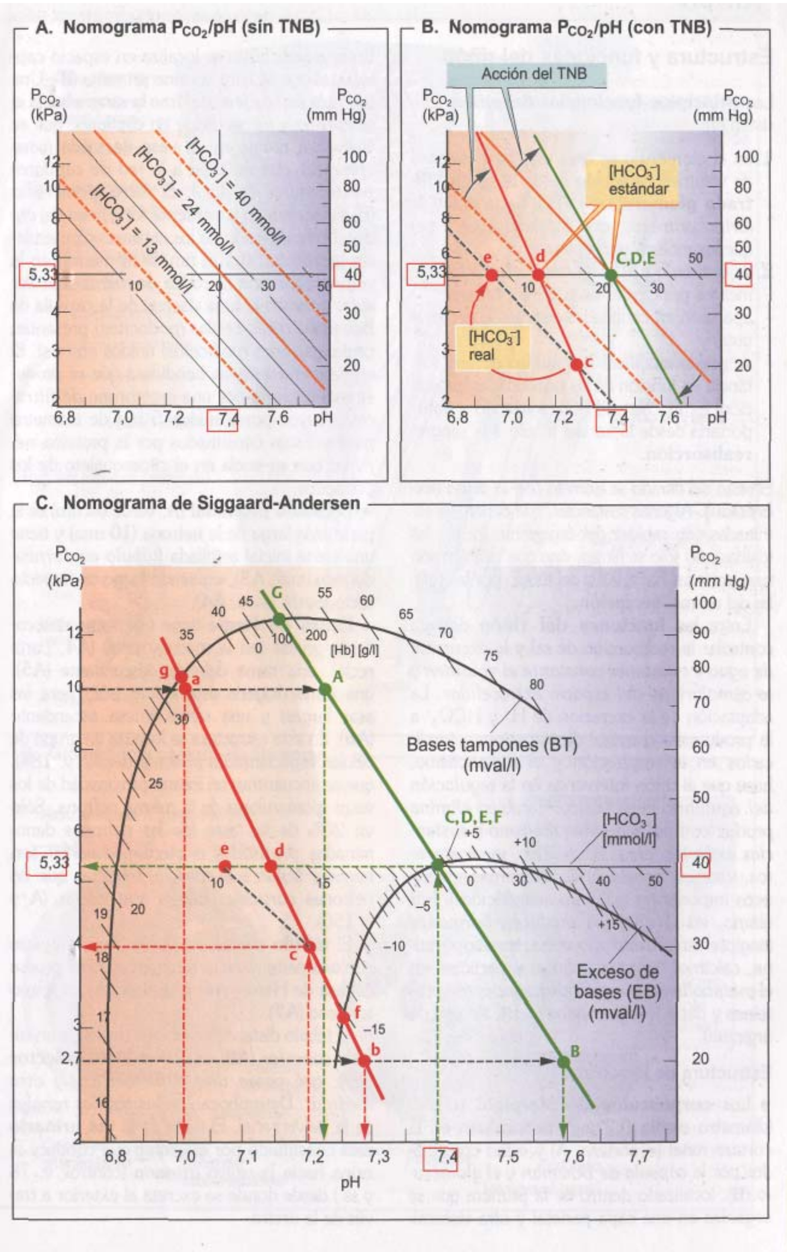
En la **sangre** el sistema $HCO_3VCO_2$ no es el único tampón, sino que también existe el **tampon no** bicarbonato **(TNB)** (v. 138). Por eso, un cambio **en** la $Pco_2$ produce un cambio menos importante en el pH (v. 144) **y** las líneas del nomograma $Pco_2$/pH tienen **más** de **45** grados de pendiente (B, líneas verde **y** roja). Esto implica que se produce un cambio **en** la $[HCO_3$-] en la misma dirección del cambio de $PcO_2$ (v. 144). Por eso, en una muestra de sangre hay que distinguir la concentración **real** de bicarbonato ($[HCO_3-]_{rea|}$) de la concentración estándar de bicarbonato ($[HCO_3-]_{,,,,.,}$), que se calcula por definición para una $PcO_2$ normal de 5,33 kPa. La $[HCO_3$-]^ permite medir la $[HCO_3$-] independientemente de las modificaciones de la $PCO_2$.

Conocer la recta $Pco_2$/pH de la sangre nos permite determinar **la $[HCO_3-]_{esl}$ y la $[HCO_3"]_{rea|}$.** El valor de la primera corresponde por definición a **la** recta de $[HCO_3I$ (B, naranja) que se corta con la recta $Pco_2$/pH de la sangre (B, C, verde o rojo) para una $PcO_2$ norma/ de 5,33 kPa (B, C puntos D o d). Por el contrario, la $[HCO_3-]_{rKj}$ se lee como el punto de la recta de $[HCO_3I$ correspondiente que corta con la recta $Pco_2$/pH en el valor *real* de $PcO_2$. Como en condiciones normales estos dos valores son coincidentes: $[HCO_3"]_{real}$ = $[HCO_31_{est}$, si el valor de $PcO_2$ se desvía de la normalidad (B, $C_1$ punto c) se tiene que buscar el valor de $[HCO_3-]_{real}$ en la recta de $[HCO_3I$ (B, C, línea de 45 grados discontinua) para el valor real de $PcO_2$ (B, C, punto c).

Determinación de **la** recta **$Pco_2$/pH de la** sangre. En el *método de Ia equilibration* (Astrup) se mide tres veces el valor del pH: 1) en la muestra de sangre no modificada; 2) después de la equilibración con una $PcO_2$ alta (p. ej., 10 kPa, **C,** puntos A o a); y 3) después de la equilibración con una $PCO_2$ baja (p. ej., 2,7 kPa, C, puntos *B* o b). En las rectas *A-B* o α-fa se puede medir el **valor** de **pH** para el valor correspondiente de $PcO_2$ de la muestra de sangre. En condiciones normales (C, mayúsculas) la $[HCO_31_{real}$ = $[HCO_3I_{85,}$ = 24 mmol/1 (C, punto, E y D). En el segundo ejemplo (C, minúsculas, rojo) se muestra una alteración del equilibrio acidobásico: el valor del pH es muy bajo (7,2) y la $[HCO_3I_{65,}$ (C, punto d) se ha reducido hasta 13 mmol/1 *(acidosis no respiratoria).* Una compensación respiratoria parcial determina que también el valor de $PcO_2$ sea menor (4 kPa) (v. 142), lo que reduce la $[HCO_31_{rea,}$ a11 mmol/1 (C, punto e).

El total de **bases** lampones **(BT) y** el **exceso** de **bases (EB)** (v. 142) se pueden calcular en C: las BT leídas (puntos **G** o **g)** menos las BT normales (punto G) corresponden al **EB** (directamente en los puntos **F** o /). **El** punto **G** depende del contenido de Hb en la sangre (C, relación inversa entre [Hb]/BT). Igual que la $[HCO_3I_{65,,}$ una desviación de **EB** de la normalidad (O ± 2,5 mval/1) permite diagnosticar una alteración primaria no respiratoria.

La recta $Pco_2$/pH de una muestra de sangre se puede averiguar en C, cuando se conoce 1) la $Pco_2$ (sin equilibración), 2) el valor del pH y 3) la concentración de hemoglobina de la sangre. Con 1 y 2 se puede encontrar un punto en la recta buscada (C, punto c), localizado de tal forma que las BT (punto g) - $BT_{norma}$, (depende del valor de Hb) = EB (punto *f).*



# Riñon

## Estructura y funciones del riñon

Los principios funcionales del riñon consisten en:

1. en el *glomérulo* se filtra una gran cantidad de volumen de líquido desde la sangre (filtrado **glomerular** = TFG) hacia el túbulo (orina primaria), que contiene agua y pequeñas moléculas del plasma y
2. en el *túbuh* y el conducto colector los elementos principales de la orina primaria:
   - aparecen en cantidades distintas (glucosa S> urea)y
   - se puede modificar la cantidad de una sustancia en función de las necesidades (regulación) (p. ej., $Na^+$ o $H_2O$), volviendo a transportarla desde la luz del túbulo a la sangre: reabsorción.

El resto del filtrado se excreía con Ia orina (excreción). Algunas sustancias, que deben ser eliminadas con rapidez del organismo (p. ej., las toxinas), no sólo se filtran, sino que también son transportadas hacia la luz del túbulo por las células del mismo: secreción.

Entre las funciones del riñon destaca controlar la reabsorción de sal y la excreción *de agua* y *mantener constante el volumen* y Ia osmolaridad del espacio *extracelular.* La adaptación de la excreción de $H^+$ y $HCO_3$" a la producción corporal de estos iones, implicados en la respiración y el metabolismo, hace que el riñon intervenga en la regulación del *equilibrio acidobásico.* También elimina productos *finales del metabolismo* y sustancias extrañas (urea, ácido úrico, medicamentos, toxinas), conservando elementos sanguíneos importantes (glucosa, aminoácidos). Por último, en el riñon se producen hormonas (angiotensina II, eritropoyetina, trombopoyetina, calcitriol, prostaglandinas) y participa en el metabolismo corporal (degradación de proteínas y péptidos, gluconeogénesis, síntesis de arginina).

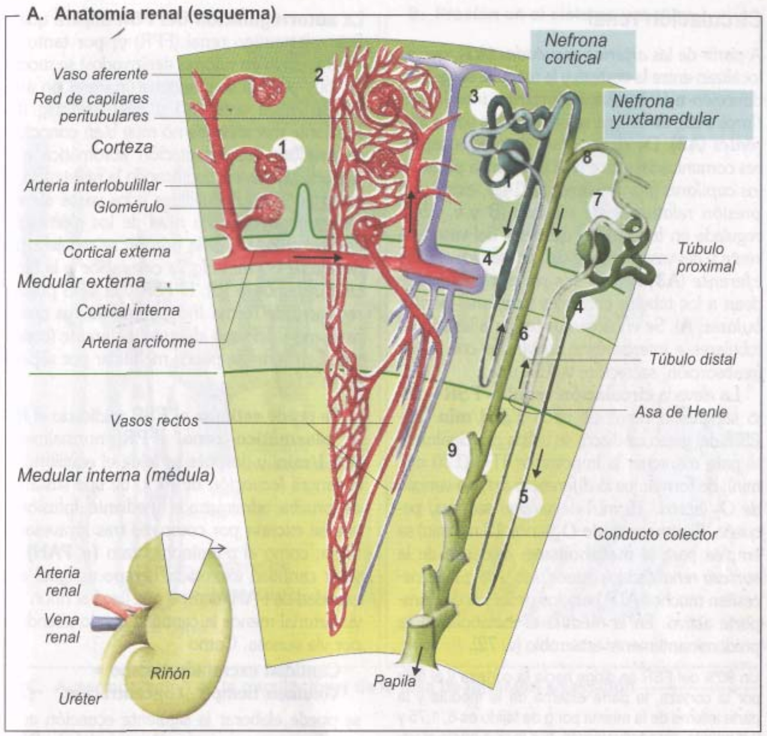
### Estructura de la nefrona

» Los **corpúsculos** de Malpighi renales (diámetro medio 0,2 mm) se localizan en la corteza renal (= corteza, A) y están constituidos por la *cápsula de Bowman* y el *glomérulo* (B), localizado dentro de la primera que se organiza en una capa parietal y otra visceral. Entre ambas hojas se localiza en espacio capsular, al que se filtra la orina primaria (B). Una arteriola *(vaso aferente)* trae la sangre hacia el glomérulo y allí se divide en capilares, que se vuelven a reunir en un vaso de salida *(vaso eferente),* que da lugar a la red de capilares *peritubulares* (v. 150). El *filtro glomerular* (B) se localiza en la vertiente sanguínea del endotelio *fenestrado* de los capilares glomerulares (poros de 50-100 nm de diámetro); en la vertiente urinaria se rodea de *membrana basal* e incluyen la hoja visceral de la cápsula de Bowman, cuyas células *(podocitos)* presentan prolongaciones *(pedicelos)* unidos entre sí. El espacio en forma de hendidura que se produce está cubierto por una membrana *de filtración,* cuyos poros miden 5 nm de diámetro medio. Están constituidos por la proteína ne*frina,* que se ancla en el citoesqueleto de los podocitos.

» El túbulo proximal (A, verde oscuro) es la parte más larga de la nefrona (10 mm) y tiene una parte inicial arrollada (túbuío *contorneado proximal,* A3), siguiendo luego un trayecto recto (parte recta, A4). » El asa de Henle tiene una rama descendente gruesa (en la médula renal) (A4, parte recta), una rama delgada descendente (A5), una rama delgada ascendente (sólo para las asas largas) y una rama gruesa ascendente (A6). En esta estructura se localiza un grupo de células especializadas (mácula densa; v. 184), que se encuentran en íntima proximidad de los vasos glomerulares de la misma nefrona. Sólo un 20% de las asas (de las nefronas denominadas *profundas o yuxtamedulares)* son largas y llegan a la médula, mientras que las nefronas corticales tienen asas cortas (A y v. 150).

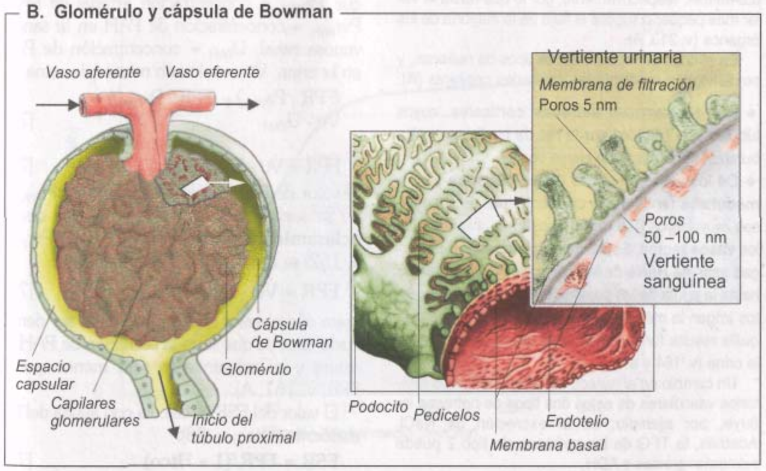
* El túbulo distal (A, verde claro) empieza con una parte recta (= rama ascendente gruesa del asa de Henle; A6) y se sigue de un tramo tortuoso (A7).

El túbulo distal desemboca a través de un *túbulo conectar* (A8) en el conducto colector (A9), que *posee- una parte cortical y otra medular.* Desembocan en las papilas renales de la pelvis renal. El resto de la vía urinaria está constituido por el uréter que conduce la orina hacia la *vejiga urinaria* (control; v. 78 y ss.) desde donde se excreta al exterior a través de la uretra.



A. Anatomía renal (esquema)

Nefrona cortical
Nefrona yuxtamedular
Vaso aferente
Red de capilares peritubulares
Corteza
Arteria interlobulillar
Glomérulo
Cortical externa
Medular externa
Cortical interna
Arteria arciforme
Vasos rectos
Medular interna (médula)
Arteria renal
Vena renal
Riñón
Uréter
Papila
Túbulo proximal
Túbulo distal
Asa de Henle
Conducto colector
1
2
3
4
5
6
7
8
9



B. Glomérulo y cápsula de Bowman

Vaso aferente
Vaso eferente
Vertiente urinaria
Membrana de filtración
Poros 5 nm
Poros 50 –100 nm
Vertiente sanguínea
Cápsula de Bowman
Glomérulo
Espacio capsular
Capilares glomerulares
Inicio del túbulo proximal
Podocito
Pedicelos
Endotelio
Membrana basal

## Circulación renal

A partir *de* las *arterías arqueadas* (Al), *que se* localizan entre la corteza y la médula, surgen en dirección a la corteza las arterias inter/obu/i-*llares* (A2), de las que se originan los irasos α/eren tes (A3). De ellos surgen dos redes capilares comunicadas entre sí (A y B). En la primera, los *capilares glomerulares* (v. 148), existe una presión *relativamente elevada* (B y v. 152), regulada en función del diámetro del vaso aferente y del vaso que sale del glomérulo, el uaso *eferente* (A3,4). Las dos redes capilares rodean a los túbulos corticales (capilares *peritubulares;* A). Se encargan de irrigar a las células tubulares e intercambian sustancias con la luz (reabsorción, secreción; v. 154 y ss.).

La elevada **circulación renal** (= **FSR** = flujo sanguíneo renal) de unos **1,2** 1/min (20-25% del gasto cardíaco) se utiliza principalmente para mantener la importante TFG (120 mi/min), de forma que la *diferencia arteria-venosa de $O_2$* (aprox. 15 ml/1 de sangre) sea muy pequeña. El **consumo de $O_2$** (unos 18 ml/min) se emplea para el metabolismo oxidativo de la corteza *renal* (ácidos grasos, etc.), ya que se necesitan muchos ATP para los procesos de transporte activo. En la *médula* el metabolismo es predominantemente anaerobio (v. 72).

Un 90% del FSR se dirige hacia la corteza y el flujo por la corteza, la parte externa de la médula y la parte interna de la misma por g de tejido es 5,1,75 y 0,5 ml/min, respectivamente, por lo que hasta el valor más pequeño supera el flujo de la mayoría de los órganos (v. 213,A).

En el riñon se reconocen dos tipos de nefronas, y se distinguen mediante las dos redes capilares (A).

» Las denominadas **nefronas corticales,** cuyos túbulos son irrigados por la red de capilares peritubulares, tienen asas de Henle cortas. * De los vasos eferentes de las **nefronas yuxta-medulares** (en la unión corticomedular) surgen vasos *muy largos* (¡40 mm!), que llegan a la médula, los **vasos rectos.** Estos vasos acompañan a las largas asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares hasta la punta de las papilas (v. 148). Los vasos rectos irrigan la médula y su *trayecto en forma de horquilla* resulta fundamental para la concentración de la orina (v. 164 y ss.).

Un *cambio en el reparto de sangre* entre los territorios vasculares de estos dos tipos de nefronas influye, por ejemplo, en la excreción de NaCl. Además, la TFG de las nefronas de tipo 2 puede aumentar gracias a ADH.

La autorregulación **del FSR** implica que el i flujo plasmático renal (FPR) y, por tanto, la TFG (incluso en riñones denervados) se modifica muy poco si se mantiene una presión arterial sistémica entre 80 y 180 mm Hg (C). Mediante mecanismos no muy bien conocidos se produce una adaptación automática a la presión existente, modificando la resistencia de las arterias interlobulillares y los vasos aferentes interconectados a nivel de los glomérulos corticales (B, C). Si la presión se redujera por debajo de 80 mm Hg, la circulación y la filtración disminuyen (C). El FSR y la TFG pueden regularse de forma *independiente,* ya que laj resistencia del vaso aferente y eferente (conectados en serie) se puede modificar por separado (v. 152).

Se puede estimar **el FSR** midiendo el **flujo** plasmático **renal (FPR,** normalmente **0,6 1/min)** y después se mide el equilibrio en la sangre *(ecuación de Fick)* de una sustancia de prueba administrada mediante infusión y que se excreta por completo tras atravesar el riñon, como el p-aminohipurato **(= PAH).** El valor cantidad excretada/tiempo es igual a la cantidad de PAH/tiempo que llega al riñon por vía arterial menos la cantidad que lo abandona por vía venosa. Como

Cantidad excretada/tiempo =
Volumen/tiempo · concentración, **[7.1]**

se puede elaborar la siguiente ecuación en la que $Pa_{PAH}$ = concentración arterial de PAH; $Pw_{PAH}$ = concentración de PAH en la sangre venosa renal; $U_{PAH}$ = concentración de PAH en la orina; Vu = volumen minuto de orina

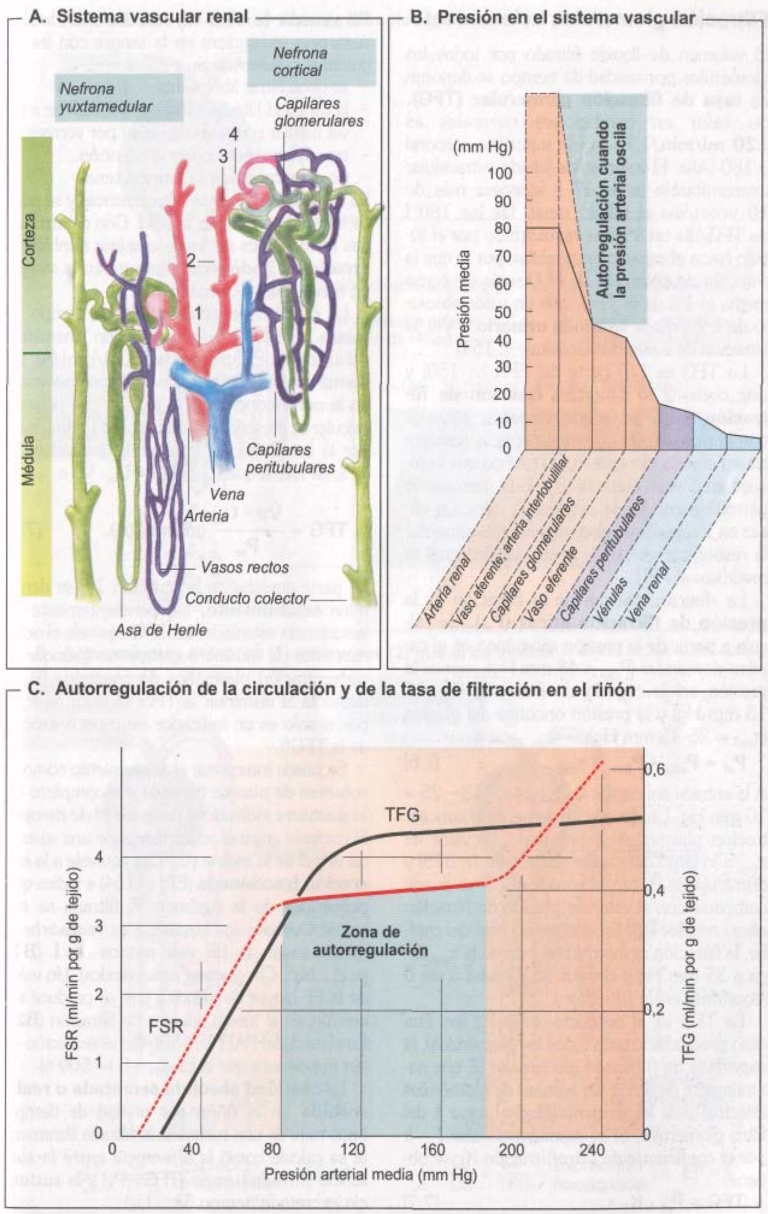
$$(FPR.\ Pa_{PAH}) - (FPR.\ Pvr_{PAH}) = Vu \cdot U_{PAH} \qquad [7.2]$$

° FPR = **Vu** · $U_{PAH}/(Pa_{PAH} - Pvr_{PAH})$ [7.3] **El** valor de $Pvr_{PAH}$ sólo es un **10%** de $Pa_{PAH}$ **y** no se suele medir, sino que se asume que el aclaramiento de **PAH** (= Vu · $U_{PAH}/Pvr_{PAH}$; v. 152) se divide por 0,9, de forma que: **FPR = Vu · IW** (Pa^ · **0,9)** [7.4]

(para ello el valor de $P_{aPAH}$ no debe ser demasiado alto, ya que si no la secreción de PAH **se** satura **y** su aclaramiento será menor que **etj** FPR; v. 161, A).

El valor del FSR se calcula con ayuda del hematócrito (Htco; v. 88):

$$\mathbf{FSR = FPR/(1 -} \text{ Htco}) \qquad [7.5]$$



**A. Sistema vascular renal**

Nefrona cortical
Nefrona yuxtamedular
Capilares glomerulares
4
3
2
1
Corteza
Médula
Capilares peritubulares
Vena
Arteria
Vasos rectos
Conducto colector
Asa de Henle

**B. Presión en el sistema vascular**

(mm Hg)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Presión media
Autorregulación cuando la presión arterial oscila
Arteria renal
Vaso aferente, arteria interlobulillar
Capilares glomerulares
Vaso eferente
Capilares peritubulares
Vénulas
Vena renal

**C. Autorregulación de la circulación y de la tasa de filtración en el riñón**

TFG
FSR
Zona de autorregulación
FSR (ml/min por g de tejido)
TFG (ml/min por g de tejido)
0
1
2
3
4
0,2
0,4
0,6
0
40
80
120
160
200
240
Presión arterial media (mm Hg)

## Filtración glomerular, aclaramiento

El volumen de líquido filtrado por todos los glomérulos por unidad de tiempo se denomina tasa de filtración **glomerular (TFG).** Su valor en condiciones normales es **120** ml/min/1,73 $m^2$ de superficie corporal o 180 1/día. El volumen de líquido extracelular intercambiable (unos 17 1) atraviesa más de 10 veces/día el túbulo renal. De los 180 1 de TFG/día un 99% es reabsorbido por el túbulo hacia el espacio extracelular, por lo que la *fracción de excreción de $H_2O$* suele ser como media el 1% de la TFG, con un valor absoluto de 1-2 1/día (= **volumen** urinario **= Vu)** (la filtración de sustancias disueltas; v. 154).

La TFG es 1/5 parte del **FPR** (v. 150) **y** este cociente se denomina fracción de filtración **(FF).** Se puede aumentar su valor con la atriopeptina, que aumenta la resistencia en el vaso eferente (RJ al tiempo que la reduce en el vaso aferente (RJ. Este mecanismo permite aumentar la presión de filtración eficaz en los capilares glomerulares sin aumentar la resistencia global de la circulación renal ni modificar el FPR.

La «fuerza» tractora de la filtración es la presión de filtración **eficaz** ($P_ef$). Se calcula *A* partir de la presión sanguínea en el capilar glomerular ($P_{cap}$ = 48 mm Hg), menos la presión en la cápsula de Bowman ($P_{bow}$ = 13 mm Hg) y la presión oncótica del plasma ($Jt_{cap}$ = 25-35 mm Hg).

**Pef = Pcap-Pbo»-"«,ρ** [7.6]

A la entrada del capilar la $P_{et}$ es 48 - 13 - 25 = 10 mm Hg. La elevada FF aumenta la concentración plasmática y, por tanto, el valor de $Ji_{cap}$ a lo largo_del capilar glomerular (v. 378) y disminuye la $P_{ef}$ (en la ecuación 7.7 se puede comparar con_el valor de presión de filtración eficaz medio, $P_{ef}$). En el extremo final del capilar, la filtración se interrumpe porque la $n_{cap}$ llega a 35 mm Hg y el valor de $P_{ef}$ pasa a ser O *(equilibrio en la filtración).*

La TFG es el producto entre $P_{ef}$ (en este caso promediado para todos los glomérulos), la *superficie de filtración glomerular (F,* que naturalmente depende del número de glomérulos intactos) y de la *permeabilidad al agua k* del filtro glomerular. Si se sustituye el valor F · *k* por el *coeficiente de ultrafiltración $K_j$*, se obtiene:

$$TFG = P_{ef} \cdot K, \qquad [7.7]$$

Para medir la TFG hay que disponer de und sustancia indicadora en la sangre con las siguientes características:

- se debe filtrar libremente,
- la cantidad filtrada no se debe modificar a ni vel tubular por reabsorción ni por secreción,
- no se debe metabolizar en el riñon,
- no debe modificar la función renal.

La inulina reúne estas características y se puede infundir para medir la TFG. Con determinadas restricciones se puede emplear también la creatinina endógena (presente en la sangre en condiciones normales).

La cantidad de indicador filtrada/tiempo se calcula a partir de la concentración plasmática del indicador ($P_{1n}$ [g/1]) por la TFG ¡1/min] (A). La misma cantidad de indicador/tiempo aparecerá en la orina (condiciones 2 y 3), lo que permite calcular su presencia en orina como Vu (ml/min) por la concentración urinaria del indicador $U_{to}$ [g/1], de forma que *?*·,, · TFG = $U_{1n}$ · Vu o

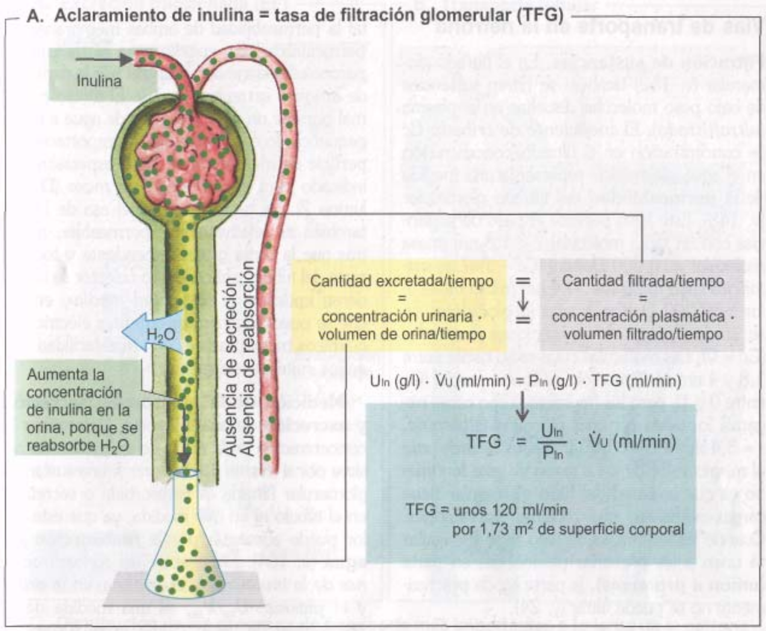
$$TFG = \frac{\dot{V}_U \cdot U_{in}}{P_{in}} \text{ (ml/min) (A).} \qquad [7.8]$$

La parte derecha de la ecuación 7.8 se denomina aclaramiento, independientemente de la sustancia estudiada. La TFG equivale al *aclaramiento de inulina o creatinina* (¡aunque la concentración plasmática de creatinina [PJ aumenta al disminuir la TFG, el valor de $P_{crea}$ por sí solo es un indicador muy poco *exacto* de la TFG!).

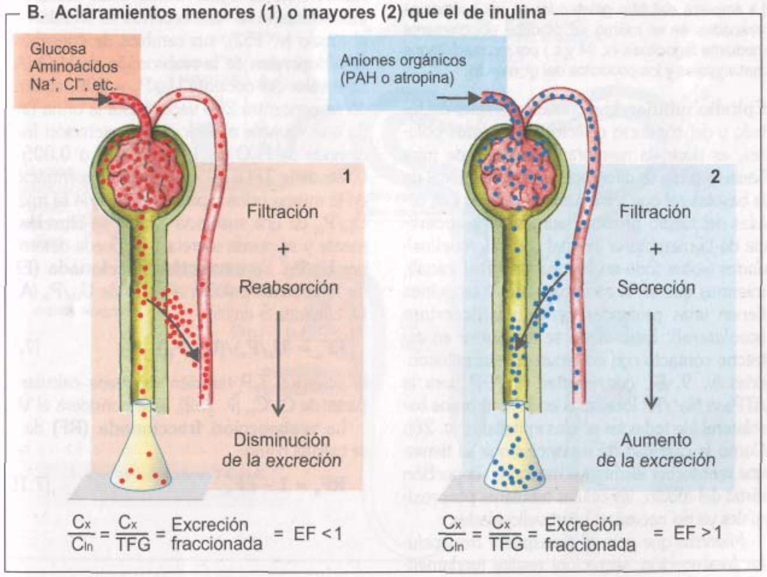
Se puede interpretar el aclaramiento como el *volumen de plasma liberado por completo de la sustancia indicadora por unidad de tiempo.* El cociente entre el aclaramiento de una sustancia X y el de la inulina ($C_x/C_{in}$) equivale a la excreción fraccionada (EF; v. 154) e indica qué porcentaje de la sustancia X filtrada se excreta. Cuando una sustancia se *reabsorbe* a nivel tubular, la EF vale menos de 1 (B1; p. ej., $Na^+$, Cl~, glucosa, aminoácidos). Un valor de la EF mayor de 1 indica que se produce secreción en el túbulo además de filtración (B2). En el caso del PAH (v. 150), dicha secreción es tan importante que la $EF_{PAH}$ = 5 (= 500%).

La cantidad absoluta secretada o reabsorbida en el riñon por unidad de tiempo (mol/min) de una sustancia X filtrada libremente se calcula como la *diferencia entre la sustancia filtrada/tiempo* (TFG · $P_x$) y la sustancia *excretada/tiempo* (Vu · $U_x$).

A. Aclaramiento de inulina = tasa de filtración glomerular (TFG)


Inulina
H₂O
Aumenta la concentración de inulina en la orina, porque se reabsorbe H₂O
Ausencia de secreción
Ausencia de reabsorción
Cantidad excretada/tiempo = concentración urinaria · volumen de orina/tiempo
=
Cantidad filtrada/tiempo = concentración plasmática · volumen filtrado/tiempo
U_In (g/l) · V̇u (ml/min) = P_In (g/l) · TFG (ml/min)
TFG = U_In/P_In · V̇u (ml/min)
TFG = unos 120 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal

B. Aclaramientos menores (1) o mayores (2) que el de inulina


Glucosa
Aminoácidos
Na⁺, Cl⁻, etc.
1
Filtración
+
Reabsorción
Disminución de la excreción
Cx/CIn = Cx/TFG = Excreción fraccionada = EF <1
Aniones orgánicos (PAH o atropina)
2
Filtración
+
Secreción
Aumento de la excreción
Cx/CIn = Cx/TFG = Excreción fraccionada = EF >1

## Vías de transporte en la nefrona

Filtración ***de*** sustancias. En el filtrado glomerular (v. 152) también se filtran sustancias de bajo peso molecular disueltas en el plasma *(ultrafiltrado).* El *coeficiente de cribado Cc (*= concentración en el filtrado/concentración en el agua plasmática) representa una medida de la permeabilidad del filtrado glomerular (v. 148). Este filtro permite el paso de sustancias con un radio molecular r < 1,8 nm (masa molecular <ÍO.OOO Dalton) (Cc = 1). Las sustancias cuyo radio sea >4,4 *nm* (masa *molecular >80.000 Dalton, como Ia globulina) no se suelen filtrar en condiciones normales* (Cc = O). Las moléculas cuyo radio oscile entre 1,8 y 4 nm se filtran sólo de forma parcial (Cc entre O y 1), pero los fragmentos con carga negativa lo hacen con más dificultad *(albúmina,* r = 3,4 nm; Cc = 0,0003) que los neutros para el mismo valor de r. La razón de este fenómeno es que la pared del filtro glomerular tiene cargas negativas, que rechazan los aniones. Cuando las sustancias de bajo peso molecular se unen a las proteínas plasmáticas en parte (unión a proteínas), la parte ligada prácticamente no se puede filtrar (v. 24).

La *limpieza del filtro glomerular* de las sustancias atrapadas en el mismo se produce posiblemente mediante fagocitosis (v. 94 y s.) por los macrófagos mesangiales y los podocitos del glomérulo.

Epitelio tubular. Las células epiteliales del túbulo y del conducto colector son *células polares,* es decir, la membrana luminal que mira hacia la orina se diferencia a nivel funcional de la basolateral que mira hacia la sangre. Las células del túbulo proximal aumentan la superficie de la membrana luminal con microueí/osidades (sobre todo en la zona proximal inicial), mientras que en la zona basolateral sanguínea tienen unas profundas hendiduras *(laberinto basolateral).* Este último se encuentra en estrecho contacto con las innumerables mitocondrias (v. 9, B), que aportan el ATP para la ATPasa $Na^+/K^+$ localizada en la membrana basolateral (de todas las células epiteliales) (v. 26). Como la cantidad de sustancias que se tienen que reabsorber disminuye mucho en la porción distal del túbulo, las células tubulares posproximales ya no necesitan microveílosidades.

Mientras que para el *transporte transcelular* (reabsorción, secreción) resulta fundamental la permeabilidad de ambas membranas, la permeabilidad del epitelio para el *transporte paraceíular viene* determinada por la densidad de uniones *estrechas* (v. 18). El túbulo proximal permite un goteo *relativo* de agua e iones pequeños, lo que, junto con su importante superficie de membrana, lo hace especialmente indicado para el *transporte en masa* (D, columna 2). La parte delgada del asa de Henle también es relativamente «permeable», mientras que la rama gruesa ascendente y todo el resto del túbulo y el conducto colector se consideran epitelios de *«densidad media»,* en los que se pueden generar gradientes eléctricos y químicos transepiteliales con más facilidad que en los epitelios «permeables».

Medición de **la** reabsorción/secreción **y** excreción de una sustancia. Determinar la concentración en la orina de una sustancia no sirve por **sí** misma para valorar si una sustancia glomerular filtrada es reabsorbida o secretada en el túbulo ni en qué medida, ya que este valor puede aumentar por la reabsorción **de agua** (v. 164). El cociente de *concentraciones de la inulina (o Ia creatinina) en Ia orina y el plasma,* $U_{in}/P_{in}$, es una medida de la reabsorción de agua. Como estas sustancias indicadoras ni se reabsorben ni se secretan en el túbulo (v. 152), sus cambios de concentración dependen de la reabsorción de $H_2O$ (A). Si el valor del cociente $U_{ln}/P_{,n}$ = 200, el filtrado se concentra 200 veces hasta la orina final (lo que equivale a decir que la excreción fraccionada de $H_2O$ [$F_{H2}$cJ es 1/200 o 0,005 o 0,5% de la TFG). Si se mide la concentración en Ia misma orina y plasma en la que se midió $U_{in}/P_{ln}$ de una sustancia X (que se filtre libremente y se pueda secretar), se puede determinar $U_xTP_x$. La excreción fraccionada **(EF)** de **X** se puede calcular a partir de $U_{,n}/P_{]n}$ **(A y** D, columna **5** en **%):**

$$\mathbf{EF_x = (lyPJ/ffVPJ} \qquad [7.9]$$

la ecuación 7.9 también se puede calcular a partir de $CyC_{1n}$ [v. 152], si se considera el Vu.

La reabsorción fraccionada **(RF)** de **X** se calcula como:

$$\mathbf{RF_x{=}I{-}EF_x} \qquad [7.10]$$

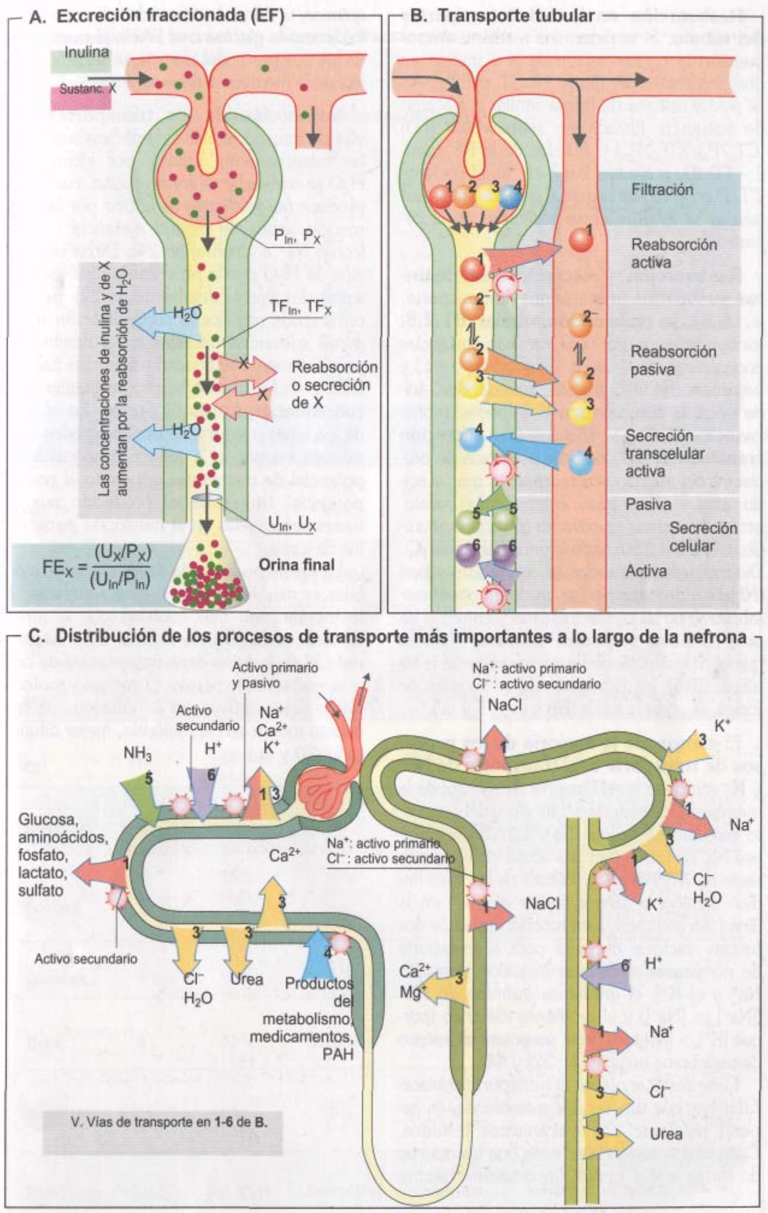

A. Excreción fraccionada (EF)
Inulina
Sustanc. X
$P_{In}$, $P_X$
$TF_{In}$, $TF_X$
$H_2O$
X
Reabsorción o secreción de X
Las concentraciones de inulina y de X aumentan por la reabsorción de $H_2O$
$U_{In}$, $U_X$
Orina final
$FE_X = \frac{(U_X/P_X)}{(U_{In}/P_{In})}$
B. Transporte tubular
1 2 3 4
5 6
Filtración
Reabsorción activa
Reabsorción pasiva
Secreción transcelular activa
Pasiva
Secreción celular
Activa
C. Distribución de los procesos de transporte más importantes a lo largo de la nefrona
Activo primario y pasivo
Activo secundario
$NH_3$
$H^+$
$Na^+$
$Ca^{2+}$
$K^+$
$Na^+$: activo primario
$Cl^-$: activo secundario
NaCl
Glucosa, aminoácidos, fosfato, lactato, sulfato
Activo secundario
$Ca^{2+}$
$Cl^-$
$H_2O$
Urea
Productos del metabolismo, medicamentos, PAH
$Ca^{2+}$
$Mg^{2+}$
$K^+$
$Na^+$
$Cl^-$
$H_2O$
$H^+$
Urea
V. Vías de transporte en 1-6 de B.

Tabla 7.4 Vías de transporte en la nefrona I

**Reabsorción en las** distintas partes del túbulo. Si se determina mediante micropunción la concentración de X e inulina en distintas partes del túbulo (= CT$_x$ o CT$_{in}$; A), se puede calcular de forma similar la fracción de sustancia filtrada no reabsorbida (FD) (CT$_x$/P$_x$)/(CT$_{in}$/P$_m$) y el valor de la RF como 1 - FD (D, columnas 2 y 3 en %). El cociente CT/P en el túbulo proximal para distintas sustancias se muestra entre paréntesis en la columna 2.

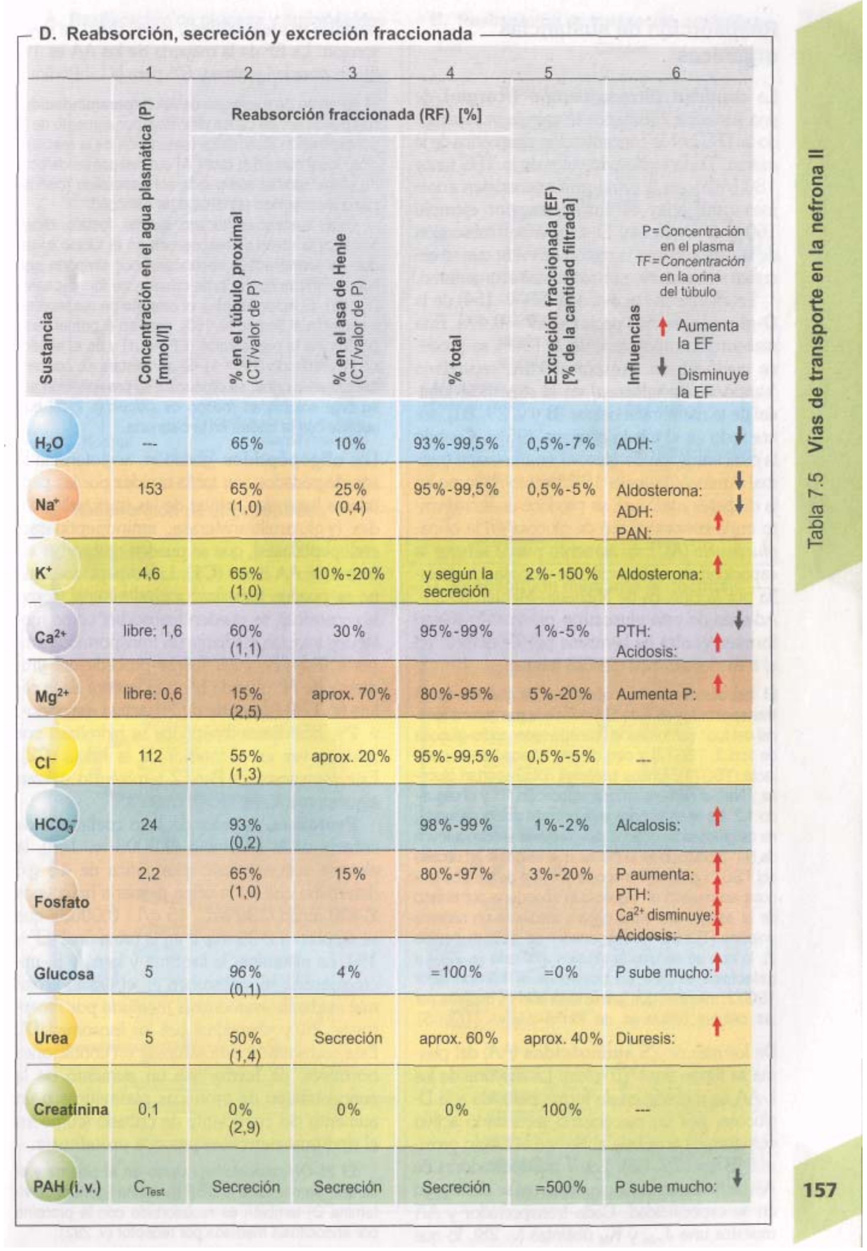
Reabsorción y secreción de distintas sustancias (mecanismos de transporte, v. 16-30). La reabsorción tubular (Bl.2,3) incluye además de $H_2O$ muchas sustancias anorgánicas (Na$^+$, Ch, K$^+$, Ca$^{2+}$, Mg$^{2+}$, etc.) y orgánicas (HCO$_3$", glucosa, aminoácidos, ácido úrico, lactato, vitamina C, péptidos, proteínas, etc.) (C, D y v. 158 y ss.). La secreción transtubular (B4) permite la entrada de productos *del metabolismo corporal,* como el ácido úrico, el glucurónido, el hipurato, el sulfato, etc., y de sustancias extrañas (penicilina, diuréticos, PAH; v. 150) hacia la orina del túbulo (C). Determinadas sustancias (p. ej., el amoníaco [$NH_3$] e hidrogeniones) se producen por el metabolismo de las células tubulares y entran al túbulo mediante **secreción** tubular. Mientras que el $NH_3$ difunde de forma pasiva hacia Ia luz tubular (B5), los hidrogeniones se secretan de forma secundaria activa **(B6 y** v. 174 **y ss.).**

El «motor» de **la mayoría** de **los procesos** de transporte es el transporte de Na$^+$ y K$^+$ mediante la ATPasa NaYK$^+$ (v. 26) de la membrana basolateral del túbulo y del conducto colector. La bomba NaVK$^+$ ATPasa bombea Na$^+$ de forma primaria activa (con gasto directo de ATP) desde el interior de la célula (índice i) hacia la sangre (índice a) y K$^+$ en Ia dirección contraria. Esta reacción produce dos fuerzas tractoras decisivas para el transporte de numerosas sustancias (incluidos el propio Na$^+$ y el K$^+$), el *gradiente químico de* Na$^+$ ([Na$^+$J$_3$ > [Na$^+$U V $^{e'}$ gradiente *eléctrico* (porque [K$^+$], > [K$^+$]J, es decir, un potencial interno de membrana negativo (v. 32f y 44).

Cabe destacar que en el transporte transcelular hay que superar dos membranas, en general mediante dos mecanismos distintos. Cuando una sustancia se tiene que transportar de forma activa (contra un gradiente electroquímico; v. 26 y s.) a través de la barrera epitelial (como la glucosa o el PAH), al menos uno de los dos pasos del transporte seriado a través de la membrana debe ser activo.

Interacción de los transportes. Las vías de transporte activas y pasivas suelen estar estrechamente unidas; por ejemplo, el $H_2O$ se reabsorbe de forma pasiva, cuando se produce un *gradiente osmótico* por la reabsorción activa de alguna sustancia disuelta (como Na$^+$ o glucosa) (v. 24). Dicha reabsorción de $H_2O$ puede provocar la disolución de sustancias *(efecto disolvente;* v. 24), pero en otros casos produce la concentración de algunas sustancias disueltas en el túbulo, que, posteriormente se pueden reabsorber hacia la sangre en función de su propio gradiente de concentración (como Ch, urea). En el caso de los iones o los transportes acoplados a los mismos interviene la influencia eléctrica del potencial de membrana, así como el posible *potencial transepitelial* producido por las fuerzas implicadas en el transporte *paracelular* de iones.

La forma no ionizada de los electrólitos débiles es más liposoluble y puede atravesar la membrana con más facilidad que la forma ionizada (difusión no iónica; B2). El ualor *del pH* de la orina tiene importancia de cara a la reabsorción pasiva. El tamaño *molecular* también influye en la difusión, ya que cuanto menor sea la molécula, mejor difundirá (v. 20 v ss.).



D. Reabsorción, secreción y excreción fraccionada

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Reabsorción fraccionada (RF) [%] | | | | |
| Sustancia | Concentración en el agua plasmática (P) [mmol/l] | % en el túbulo proximal (CT/valor de P) | % en el asa de Henle (CT/valor de P) | % total | Excreción fraccionada (EF) [% de la cantidad filtrada] | Influencias<br>P=Concentración en el plasma<br>*TF=Concentración en la orina del túbulo*<br>↑ Aumenta la EF<br>↓ Disminuye la EF |
| $H_2O$ | --- | 65% | 10% | 93%-99,5% | 0,5%-7% | ADH: ↓ |
| Na$^+$ | 153 | 65%<br>(1,0) | 25%<br>(0,4) | 95%-99,5% | 0,5%-5% | Aldosterona: ↓<br>ADH: ↓<br>PAN: ↑ |
| K$^+$ | 4,6 | 65%<br>(1,0) | 10%-20% | y según la secreción | 2%-150% | Aldosterona: ↑ |
| Ca$^{2+}$ | libre: 1,6 | 60%<br>(1,1) | 30% | 95%-99% | 1%-5% | PTH: ↓<br>Acidosis: ↑ |
| Mg$^{2+}$ | libre: 0,6 | 15%<br>(2,5) | aprox. 70% | 80%-95% | 5%-20% | Aumenta P: ↑ |
| Cl$^-$ | 112 | 55%<br>(1,3) | aprox. 20% | 95%-99,5% | 0,5%-5% | --- |
| HCO$_3^-$ | 24 | 93%<br>(0,2) | | 98%-99% | 1%-2% | Alcalosis: ↑ |
| Fosfato | 2,2 | 65%<br>(1,0) | 15% | 80%-97% | 3%-20% | P aumenta: ↑<br>PTH: ↑<br>Ca$^{2+}$ disminuye: ↑<br>Acidosis: ↑ |
| Glucosa | 5 | 96%<br>(0,1) | 4% | =100% | =0% | P sube mucho: ↑ |
| Urea | 5 | 50%<br>(1,4) | Secreción | aprox. 60% | aprox. 40% | Diuresis: ↑ |
| Creatinina | 0,1 | 0%<br>(2,9) | 0% | 0% | 100% | --- |
| PAH (i.v.) | C$_{Test}$ | Secreción | Secreción | Secreción | =500% | P sube mucho: ↓ |

## Reabsorción de sustancias orgánicas

**La** cantidad filtrada/tiempo **(«carga»)** de una sustancia plasmática se calcula multiplicando la TFG por la concentración plasmática de la misma. Dado el elevado valor de la TFG (unos 180 1/dia), en la orina primaria existen enormes cantidades de sustancias, por ejemplo 160 g de D-glucosa. El sistema de reabsorción de la nefrona tiene la misión de evitar que se excreten sustancias importantes para el organismo. La excreción fraccionada (EF; v. 154) de la **D-glucosa** es muy pequeña (EF » 0,4%). Esta reabsorción prácticamente al 100% se produce mediante un transporte activo secundario *(simparte Na*-glucosa)* en la superficie luminal de la membrana celular (B y v. 29, Bl), sobre todo en el túbulo proximal (95%), Cuando la concentración de glucosa en el plasma (normal 5 mmol/1) supera 10-15 mmol/1 (como en la *diabetes mellitus),* se produce un incremento en la concentración de glucosa en la orina: *glucosuria* (A). Este aumento puede saturar la capacidad de reabsorción de glucosa, controlada por la cinética de Michaelis-Menten (v. 28). Además de esta *glucosuria prerrenal,* existen formas *renales* de la misma por un defecto en el transportador de glucosa tubular.

El responsable de la reabsorción de glucosa es un transportador de baja afinidad de la membrana luminal del tubo contorneado (transportador sodio-glucosa de tipo 2, TSGT2) y otro de alta afinidad en la parte recta (TSGT1). Ambos sistemas cotransportan glucosa y Na*, el primero en una proporción 1:1 y el segundo 1:2. La energía para esta entrada activa secundaria de glucosa se obtiene del gradiente electroquímico de Na* producido en la célula, que es doble en el caso del TSGT1 porque transporta el doble de Na*. La glucosa acumulada en la célula la abandona por el lado de la sangre de forma pasiva mediante un sistema uniporte (TGLU2 = transportador de glucosa de tipo 2), lo que se denomina *difusión facilitada* (v. 22). La galactosa emplea en ocasiones el transportador TSGT2, mientras que la fructosa sólo es captada por las células tubulares de forma pasiva (TGLU5).

De los más de 25 aminoácidos (AA) del plasma se filtran unos 70 g/día. *La* mayoría de los L-AA se reabsorben de forma parecida a la D-glucosa, por un mecanismo secundario activo con entrada acoplada al $Na^+$ en el túbulo proximal (B y v. 29, B3). Los 7 transportadores de AA distintos en el túbulo proximal se distinguen en su especificidad. Cada transportador y AA muestra una $J_{máx}$ y $K_M$ distintas (v. 28), lo que modifica su saturabilidad y la velocidad de reabsorción. La EF de la mayoría de los AA es 1% (0,1% para la L-valina y 6% para la L-histidina).

El aumento de excreción de AA (hiperaminoaciduria) puede ser de causa *prerrenal* por aumento de la concentración plasmática (saturación de la reabsorción, igual que en la tabla A) o *renal* por un defecto en el transporte, que puede ser específico *(cistinuría)* o *inespecífico (síndrome de Fanconi).*

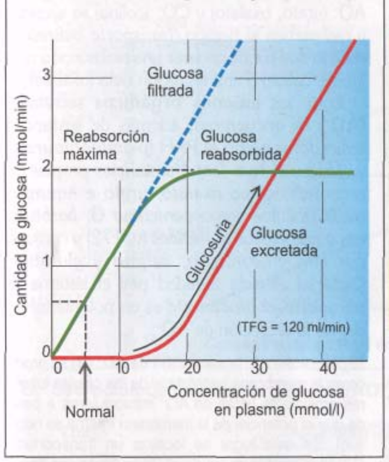
Otras sustancias (lactato, sulfato, fosfato, dicarboxilato) también se reabsorben en el túbulo proximal de forma activa secundaria por simporte con Na*, mientras que la urea difunde de forma pasiva (v. 166). El ácido úrico y el oxalato se reabsorben y secretan al tiempo (v. 160), pero en el primer caso predomina la reabsorción (EF = 0,1) y en el segundo la secreción (EF > 1). Si aumentara su concentración en la orina, se produciría su precipitación por su baja solubilidad (riesgo *de cálculos),* igual que sucede con la *cistina* en la cistinuría.

Los oligopéptidos (glutatión, angiotensina II) son degradados con tanta rapidez por las peptidasas luminales activas de las microvellosidades (γ-glutamiltransferasa, aminopeptidasas, endopeptidasas), que se pueden reabsorber en forma de AA libres (Cl). Los dipéptidos, que no se pueden hidrolizar a nivel luminal (como la carnosina), se pueden reabsorber como moléculas intactas mediante un transportador simporte (PepT2), cuya fuerza procede del gradiente de $H^+$ dirigido hacia el interior de la célula (v. 174) (simporte de $H^+$ activo «terciario»; v. 29, B5). Estos dipéptidos se hidrolizan por primera vez en el interior de la célula (C2). Este transportador PepT2 también lo utilizan algunos medicamentos y toxinas.

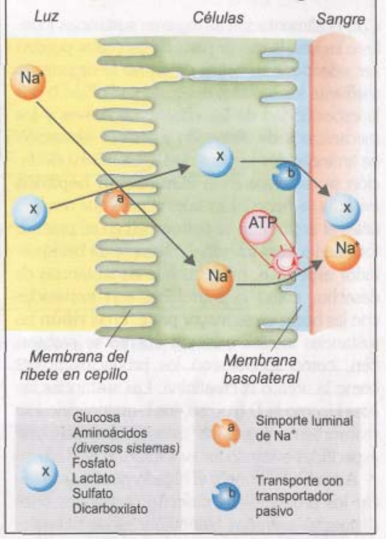
Proteínas. A pesar del bajo coeficiente de cribado de la *albúmina* (0,0003; v. 154), la elevada concentración plasmática de 45 g/1 determina que en la orina primaria haya unos 2.400 mg/d (180 1/d · 45 g/1 · 0,0003), que se reducen a 2-35 mg/d en la orina final (EF ~ 1%). La albúmina, la lisozima y la $U_l$ y $p_2$-microglobulina se reabsorben en el túbulo proximal mediante endocitosis *mediada por receptor* (v. 28) y «digeridas» por los lisosomas (D). Esta reabsorción está saturada en condiciones normales, de forma que un aumento de la concentración de proteínas plasmáticas o un aumento del coeficiente de cribado (como en el síndrome nefrótico) provoca proteinuria.

El *25-OH-colecalciferol* unido en el plasma y el filtrado glomerular a la DBP (proteína ligadora de vitamina D) también es reabsorbido con la proteína por endocitosis mediada por receptor (v. 292).

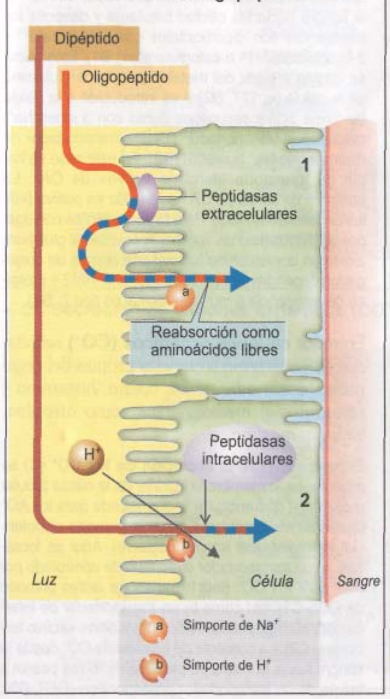
A. Reabsorción de glucosa y aminoácidos



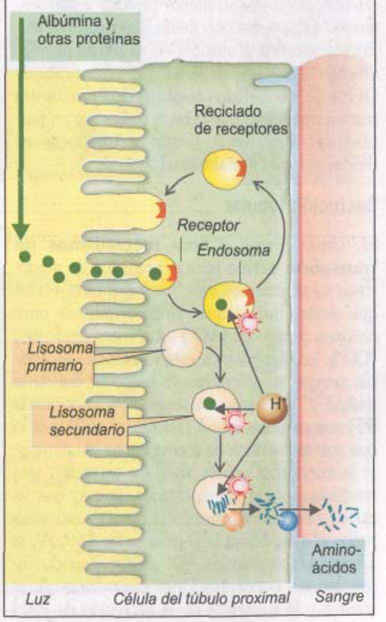
B. Reabsorción de sustancias orgánicas


Luz
Células
Sangre
Na+
x
a
x
b
x
ATP
Na+
Na+
Membrana del ribete en cepillo
Membrana basolateral
Glucosa
Aminoácidos
(diversos sistemas)
Fosfato
Lactato
Sulfato
Dicarboxilato
a
Simporte luminal de Na+
b
Transporte con transportador pasivo

C. Reabsorción de oligopéptidos


Dipéptido
Oligopéptido
1
Peptidasas extracelulares
a
Reabsorción como aminoácidos libres
H+
Peptidasas intracelulares
2
b
Luz
Célula
Sangre
a
Simporte de Na+
b
Simporte de H+

D. Reabsorción mediante endocitosis


Albúmina y otras proteínas
Reciclado de receptores
Receptor
Endosoma
Lisosoma primario
Lisosoma secundario
H+
Amino-ácidos
Luz
Célula del túbulo proximal
Sangre

## Excreción de sustancias orgánicas

Con la alimentación se ingieren sustancias inútiles o lesivas, la mayor parte de las cuales pueden ser seleccionadas antes de entrar al organismo mediante los sentidos del gusto y el olfato o por la especificidad de las enzimas digestivas y los mecanismos de absorción intestinal (absorción de aminoácidos L, pero no D). La misma distinción se establece en la eliminación hepática (=> *bilis* => heces). Las sales biliares que resultan útiles al organismo se reabsorben en su práctica totalidad a nivel intestinal mediante un transportador específico, mientras que las sustancias de desecho, como la bilirrubina, son excretadas con las heces en su mayor parte. En el riñon las sustancias inútiles o lesivas apenas se reabsorben, como sucede con los productos finales como la urea o la creatinina. Las sustancias valiosas (como la D-glucosa, los L-aminoácidos) se reabsorben a través de sistemas de transporte específicos evitando así su excreción (v. 158).

Además, el riñon y el hígado pueden modificar los productos de desecho corporales o las sustancias extrañas (xenobióticas) de naturaleza tóxica, de forma que se «detoxifiquen» y se puedan eliminar con mayor rapidez. Estas sustancias se acoplan con ácido g/ucurónico, *sulfato, acetato* o *glutatión* en su forma no modificada o después de la adición enzimática de OH~ o COOH". Estos conjugados resultantes son secretados en parte en la vesícula y en parte en la luz del túbulo proximal (tras sucesivas modificaciones metabólicas).

### Secreción tubular

El túbulo proximal tiene mecanismos de transporte activo para la secreción de numerosas sustancias de desechos y extrañas, en los que están implicados transportadores para aniones orgánicos **(AO~) y** cationes orgánicos **(CO~).** La secreción de estas sustancias es posible porque su aclaramiento respecto del de la inulina y, por tanto, su excreción fraccionada (EF) son mayores que 1 (100%) (v. 152), por lo que son excretadas de forma eficaz (A, compare la curva roja con la azul). La secreción está mediada por un transportador, por lo que se puede saturar. A diferencia de las sustancias reabsorbidas, como la D-glucosa (v. 159, A), la EF se *reduce* para los AO" y CO$^{+}$, cuando aumentan sus concentraciones plasmáticas (A; la meseta y la superficie de la secreción de PAH representan la excreción de PAH). Algunos AO" (urato, oxalato) y CO$^{+}$ (colina) se secretan i y reabsorben al tiempo *(transporte bidireccional),* lo que puede generar una reabsorción neta (urato, colina) o una secreción neta (oxalato).

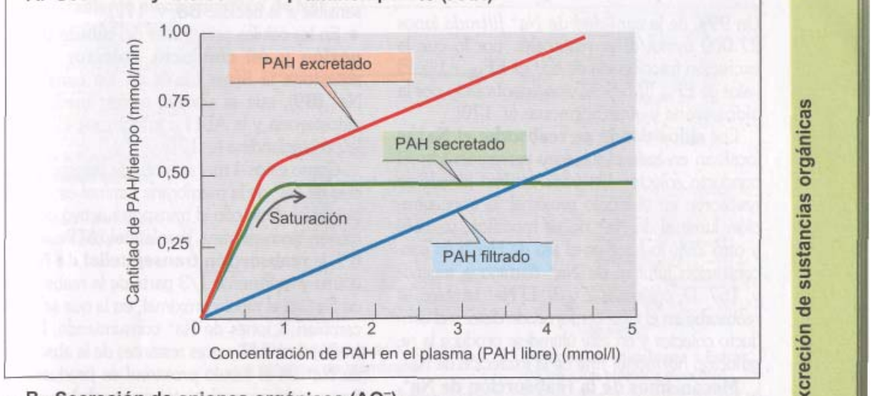
Entre los aniones orgánicos secretados **(AO")** se encuentran, además de sustancias indicadoras como el PAH (p-aminohipurato; v. 150) y el rojo *fenol,* sustancias propias del organismo como *oxalato, urato e hipurato,* medicamentos como penicilina G, barbiíúricos y numerosos diuréticos (v. 172) y conjugados con g/ucuronato, *sulfato* y *glutatión.* Dada su elevada afinidad por el sistema de transporte, el *probenecid* es un potente inhibidor de la secreción de AO".

El *paso activo de* la secreción de AO" (B) se produ- ! ce en la membrana basolateral *de* las células tubulares proximales (ricas en AO" ¡ntracelulares a pesar de que el potencial de la membrana interna es negativo). En este lugar se localiza un transportador (TA01 = transportador de aniones orgánicos tipo 1) con una amplia especificidad, que capta los AO" de la sangre hacia las células tubulares y después los *intercambia* con dicarboxilatos como succinato$^{2}$" y 2-oxoglutarato$^{2}$" (= α-cetoglutarato$^{2}$"; B1). Este último se origina a partir del metabolismo de la glutamina en la célula (v. 177, D2) o es introducido a la célula de forma *activa secundaria* (junto con 3 iones Na$^{+}$) mediante el transportador TDNah (transportador *de* dicarboxilato Na* humano) (B2). En este caso se habla *de* transporte «terciario activo» de OA". La corriente de salida de OA hacia la luz es pasiva («difusión facilitada») (B3). Para la secreción de conjugados anfifílicos (toxinas lipófilas acopladas al glutatión) existe en la membrana luminal una *bomba de conjugados* dependiente de ATP adicional (PRM2 = proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 2; B4).

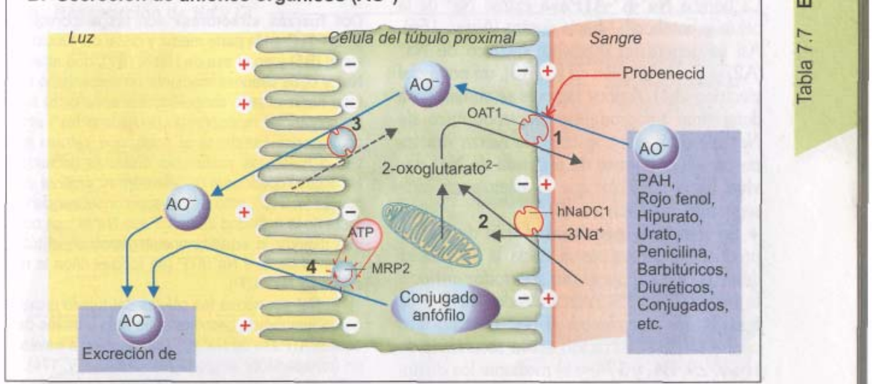
Entre los cationes orgánicos (CO$^{+}$) secretados se encuentran sustancias propias del organismo, como *adrenalina, colina, histamina* y seroíonina y medicamentos como atropina, cinina y *morfina.*

**El paso** activo **de la secreción de los CO* (C) se** produce en la membrana luminal de la célula tubular proximal, a diferencia de lo que sucede para los AO" (aumento de densidad luminal superando el potencial de membrana interno negativo). Aqui se localizan: a) un *transportador directamente controlado por ATP para los* CO* (mdr1; transporte activo primario de CO*, C1), asi como b) un *transportador de intercambio* HYCO$^{+}$ *poliespecífico* (transporte «activo terciario», C2). La corriente de entrada de CO* desde la sangre hacia la célula se produce de forma pasiva a través de un transportador poliespecífico (OCT; C3).

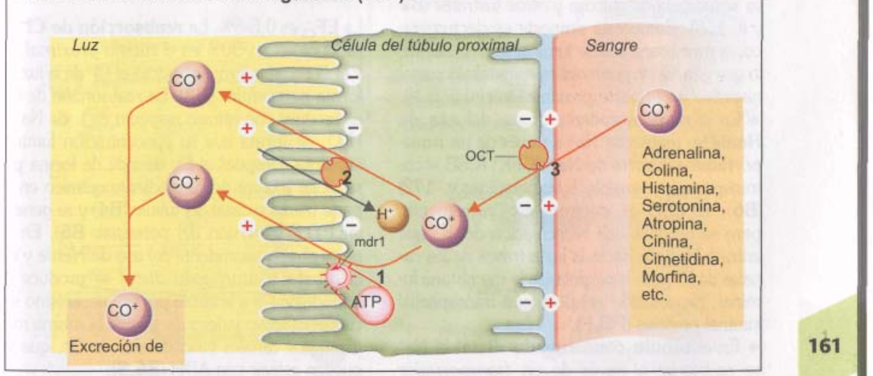
**A. Secreción y excreción de p-aminohipurato (PAH)**



**B. Secreción de aniones orgánicos ($AO^{-}$)**



**C. Secreción de cationes orgánicos ($CO^{+}$)**



## Reabsorción de Na$^+$ y Cl

Un 99% de la *cantidad de* Na$^+$ *filtrada* (unos 27.000 mmol/d) se reabsorbe, por lo que la excreción fraccionada de Na$^+$ es $EF_{Na}$ = 1%. El valor de $EF_{Na}$ (0,5-5 %) viene controlado por la *aldostemna* y otras hormonas (v. 170).

Los sitios dónde **se reabsorbe el** Na$^+$ se localizan en todo el túbulo y en segmentos del conducto colector. Un 65% del Na$^+$ filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (Ia concentración luminal de Na$^+$ no se modifica; v. 166) y otro 25% lo hace en el asa de Henle (la concentración luminal de Na$^+$ disminuye mucho; v. 157. D; columnas 2 y 3). El Na$^+$ también se reabsorbe en el tubo contorneado distal y el conducto colector y en este último se produce la re*gulación hormonal fina* de la excreción de Na$^+$.

Mecanismos de la reabsorción de Na$^+$. La bomba Na$^+$-K$^+$-ATPaSa extrae Na$^+$ de la célula y bombea K$^+$ hacia dentro (A y v. 156). Asi se genera un gradiente químico de Na$^+$ (A2) y, por la difusión de K$^+$ (A3), un potencial eléctrico (A4). Ambos factores se suman para determinar un *gradiente electroquímico de Na$^+$ elevado,* que constituye la fuerza «tractora» para la corriente de entrada de Na$^+$ **pasiva** hacia la célula, que es distinta en cada segmento de la nefrona (B). » En el túbulo proximal el flujo de Na$^+$ se produce de forma pasiva hacia la luz tubular desde la célula a) por el *transportador antiporte* JVa$^+$/H$^+$ (INH 3 = intercambiador NaYH$^+$ de tipo 3), que intercambia el Na$^+$ electroneutro contra H$^+$ (Bl, secreción activa secundaria de H$^+$: v. 29, B4, y 174) y b) mediante los distintos *simparles de* Na$^+$ para la reabsorción activa secundaria de glucosa y otros sustratos (B2 y v. 158). Como este simporte es electrogéni-co, la membrana celular luminal se despolariza, lo que genera un potencial transepitelial luminal *negativo en Ia parte proximal inicial* (PTLN).

* En la rama ascendente gruesa del asa de Henle se reabsorbe Na$^+$ a través de un trans portador *simporte de* /Va$^+$-2C/-K$^+$ (CSB = cotransportador sensible a bumetanida; v. 172) (B6). El CSB es electroneutro inicialmente, pero se produce una recirculación del K$^+$ que entra a la célula hacia la luz a través de los ca nales de K$^+$, que hiperpolariza la membrana lu minal, provocando un potencial transepitelial luminal *positivo* (PTLP).

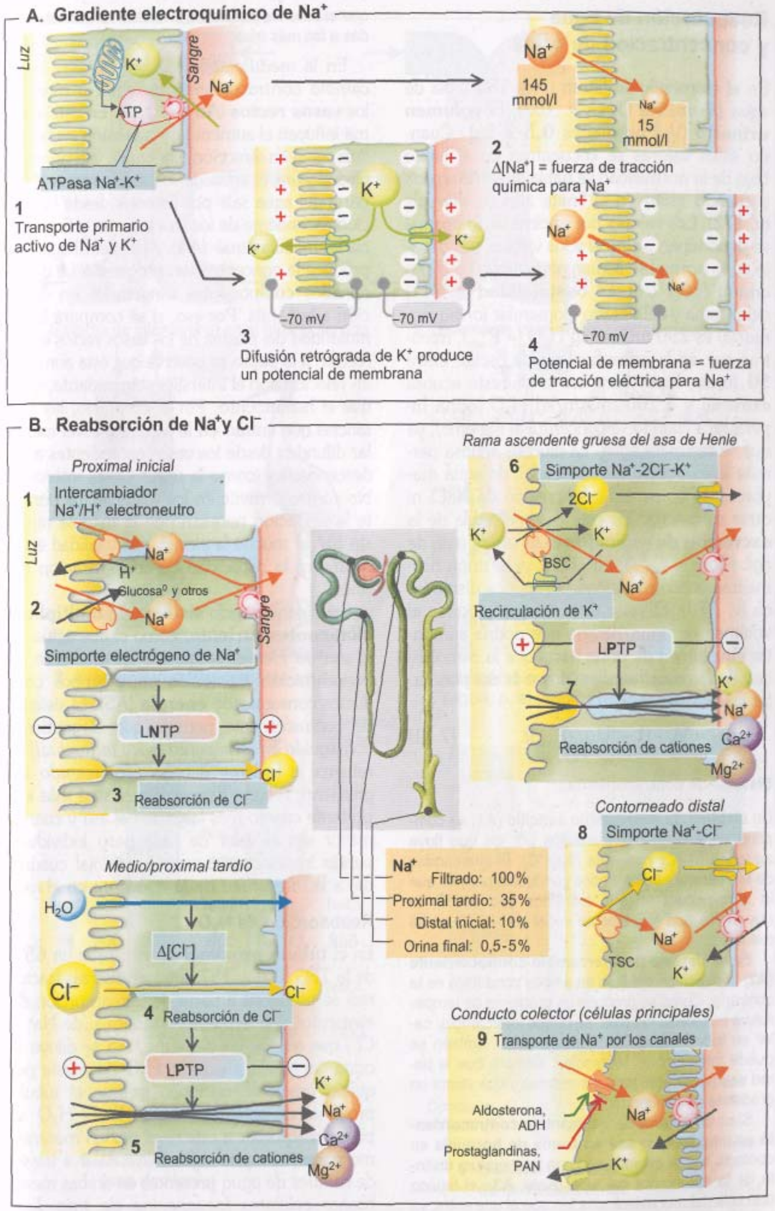
- En el túbulo contorneado distal el Na$^+$ se reabsorbe a través de un *transportador simporte de* Na$^+$-Cr (CST = cotransportador sensible a la tiacida; B8; v. 172). * En las células principales del túbulo de conexión y del conducto colector el Na$^+$ abandona la luz a través de los canales de Na$^+$ (B9), que se pueden activar mediante la aldosterona y la ADH e inhibir por el PNA y la prostaglandina (v. 170).

Como estos 4 mecanismos de transporte pasivo de Na$^+$ de la membrana luminal están acoplados en serie con el transporte activo del mismo en la membrana basolateral (ATPasa Na$^+$-K$^+$), la reabsorción transepitelial de Na$^+$ es acfiua y representa 1/3 parte de la reabsorción de Na$^+$ en el túbulo proximal, en la que se intercambian 3 iones de Na$^+$ consumiendo 1 ATH (v. 26). Las 2/3 partes restantes de la absorción de Na$^+$ en el túbulo *proximal* se producen de forma pasiua y, por tanto, **paracelular.**

Dos **fuerzas «tractoras»** son las responsables: a) el PTLP en la parte media y distal del túbulo proximal (B5) y en el asa de Henle (B7), que atraen el Na* y otros cationes mediante un mecanismo eléctrico hacia el lado sanguíneo del epitelio; b) todas las sustancias reabsorbidas (incluido el Na*) atraen por razones osmóticas al agua, que «atrae» a su vez a todas las sustancias disueltas (incluido el Na$^+$), cuyo coeficiente de reflexión <1: *«fuerza disolvente» (M.* 24). Como a) y b) son consecuencia indirecta de la actividad de la ATPasa Na*/K*, se consigue mejorar el **equilibrio energético** en el túbulo proximal hasta 9 NaVATP (en todo el riñon la relación es 5 NaVATP).

El Na* abandona las células del túbulo proximal por la membrana basolateral no sólo a través de la bomba ATPasa de Na*/K*, sino también a través de un *transportador simporte Na$^r$-3HCOf* (v. 174). En este caso se extrae Na* de la célula de forma «activa terciaria».

La $EF_C$, es 0,5-5%. La reabsorción de **Cl-** se produce en un 50% en el *túbulo proximal.* El PTLN *proximal inicial extrae* el Cl· de la luz de forma *paracelular* (B3). La reabsorción de Cl~ se produce con retraso respecto de la de Na$^+$ y $H_2O$, de forma que su concentración luminal aumenta. Después el *Cl"* difunde de forma paracelular a favor de su gradiente químico en la: parte media y distal del túbulo (B4) y se genera un PTLP (inversión del potencial, B5). En la parte gruesa ascendente del asa de *Henle* y en el *túbulo contorneado dista!* se produce la entrada de Cl" a la célula por un mecanismo secundario activo y después sale de la misma mediante los canales basolaterales de Cl", que se pueden activar con ADH (B6,8)


A. Gradiente electroquímico de Na+
Luz
Sangre
K+
Na+
ATP
ATPasa Na+-K+
1
Transporte primario activo de Na+ y K+
145 mmol/l
15 mmol/l
2
Δ[Na+] = fuerza de tracción química para Na+
−70 mV
3
Difusión retrógrada de K+ produce un potencial de membrana
4
Potencial de membrana = fuerza de tracción eléctrica para Na+
B. Reabsorción de Na+y Cl−
Proximal inicial
1
Intercambiador Na+/H+ electroneutro
H+
Glucosa0 y otros
2
Simporte electrógeno de Na+
LNTP
Cl−
3
Reabsorción de Cl−
Medio/proximal tardío
H2O
Δ[Cl−]
4
Reabsorción de Cl−
LPTP
K+
Na+
Ca2+
Mg2+
5
Reabsorción de cationes
Na+
Filtrado: 100%
Proximal tardío: 35%
Distal inicial: 10%
Orina final: 0,5-5%
Rama ascendente gruesa del asa de Henle
6
Simporte Na+-2Cl−-K+
2Cl−
BSC
Recirculación de K+
7
Reabsorción de cationes
Contorneado distal
8
Simporte Na+-Cl−
TSC
Conducto colector (células principales)
9
Transporte de Na+ por los canales
Aldosterona, ADH
Prostaglandinas, PAN

# Reabsorción de agua y concentración de orina

En *e* glomérulo se filtran unos 180 1/día de agua plasmática (TFG; v. 152). **El volumen urinario** (Vu) normal es **0,5-2** 1/d. Cuando estos valores se encuentran en el límite bajo de la normalidad se habla de antidiuresis y cuando están en el límite alto de diuresis (v. 172). Los valores por encima de lo normal se denominan *poliuria* y los valores por debajo de lo normal se llaman oliguria (<0,5 1/d) o anuria (<0,1 1/d). La osmolalidad (v. 377) del plasma y del filtrado glomerular (Orina primaria) es 290 mOsm/kg $H_2O$ (= $P_{08}$J, mientras que en la orina final puede oscilar entre 50 (orina hipotónica en la diuresis acuosa extrema) y 1.200 mOsmAg $H_2O$ (orina hipertónica cuando se concentra al máximo), ya que se recupera agua. La diuresis acuosa permite la excreción de cantidades de agua mayores, sin aumentar la excreción de NaCl ni otras sustancias. En este caso se habla de la excreción de **«agua libre»** (aclaramiento de agua libre = $C_{H2O}$), que permite al riñon normalizar una osmolalidad plasmática disminuida (v. 170). **El** valor de $C^{\wedge}_{0}$ corresponde al volumen de orina/tiempo que podría aumentar el volumen de orina hasta que la osmolalidad de la orina fuera igual que la del plasma. Se calcula:

$$C_{H2O} = Vu \cdot (1 - [U_{osm}/P_{osm}]). \qquad [7.11]$$

### **Sistema de** contracorriente

Un **sistema de intercambio sencillo** (A1) se compone de 2 conductos paralelos por los que fluye agua fría (O °C) y caliente (100 °C). El intercambio de temperatura entre ambos conductos permite que la temperatura en sus extremos sea 50 °*C*, lo que indica que el gradiente inicial de 100 °C se ha reducido.

En el **sistema de intercambio** contracorriente (A2) la dirección del flujo en ambos conductos es la contraria. Como se produce un gradiente de temperatura en toda la longitud, se puede intercambiar calor en todo el tubo. En lugar de calor, también se puede intercambiar *sustancias,* siempre que la pared sea permeable para las mismas y que exista un gradiente de concentración.

Si en un sistema de intercambio contracorriente se introduce un asa en forma de horquilla en contacto con el exterior, con una temperatura distinta de la del interior del tubo (hielo, A3), el líquido que sale del asa estará más frío que el que entra, ya que el calor se desplaza desde las zonas más cálidas a las más frías.

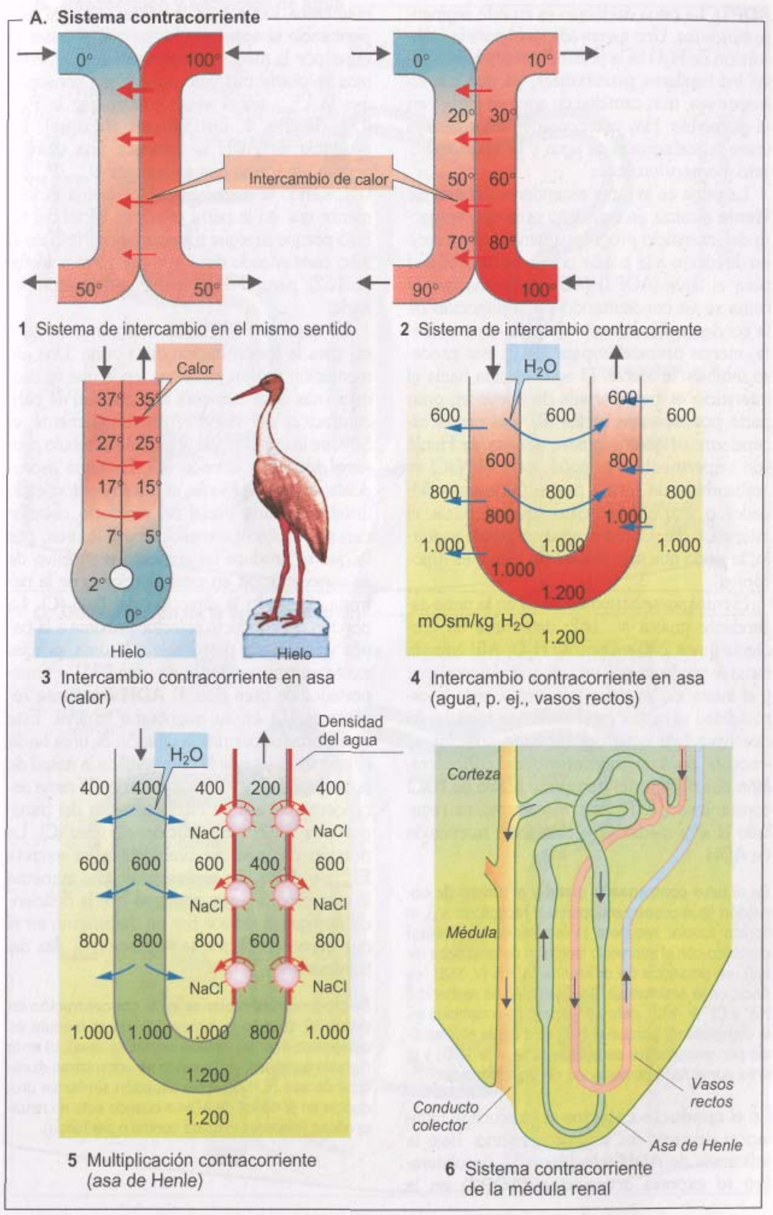
En la *médula renal* se produce un intercambio *contracorriente de agua* a nivel de los **vasos rectos** (A6 y v. 150). En este sistema influyen el aumento de la tensión en la médula renal en dirección a la papila y la permeabilidad para el agua de los vasos rectos. Unai parte del agua sale por osmosis desde la porción ascendente de los vasos rectos y fluye hacia la «médula renal» (A4). Al atraer al agua, se produce la concentración progresiva de determinados componentes sanguíneos en dirección a la papila. Por eso, si se compara la os*molalidad* del plasma de los vasos rectos en dirección a la papila se observa que ésta aumenta en relación con el intersticio circundante, igual que el hematócrito. Por el contrario, las sustancias que entran en la sangre a nivel medular difunden desde los vasos ascendentes a los descendentes (como la urea; C). El intercambio contracorriente en los vasos rectos permite la irrigación necesaria de la médula renal, sin alterar mucho la elevada osmolalidad en la misma ni la capacidad de concentración del riñon.

En el denominado sistema de multiplicación contracorriente, como el que actúa en el asa *de Henle,* se genera un gradiente de concentración mantenido entre ambos conductos consumiendo energía (A5). El sistema de contracorriente permite que el gradiente conseguido en cada punto (paso *indiuidual)* se refuerce a lo largo del asa *produciendo un gradiente mayor*. Este gradiente será más importante cuanto más larga sea el asa y cuanto mayor sea el valor de cada paso individual, siendo inversamente proporcional (al cuadrado) a la *intensidad de la corriente* en el asa.

### Reabsorción de $H_2O$

En el túbulo proximal se reabsorbe un 65% de la TFG (B y v. 157, D). Las «fuerzas tractoras» se producen a partir de la reabsorción de elementos con actividad osmótica y de $Na^+$ y Cl~, que sucede en el mismo. Así se diluye la orina del túbulo, ya que el $H_2O$ sigue este pequeño gradiente osmótico porque el túbulo proximal es permeable (v. 154). El $H_2O$ se puede reabsorber a este nivel por un mecanismo paracelular y también transcelular a través de cana/es de agua presentes en ambas membranas celulares (acuaporina de tipo *1* =

**A. Sistema contracorriente**



1 Sistema de intercambio en el mismo sentido

2 Sistema de intercambio contracorriente

3 Intercambio contracorriente en asa (calor)

4 Intercambio contracorriente en asa (agua, p. ej., vasos rectos)

5 Multiplicación contracorriente (asa de Henle)

6 Sistema contracorriente de la médula renal

AQPIj. La orina del túbulo es en este segmento ¡sotónica. Una fuerza adicional para la reabsorción de $H_2O$ es la presión oncótica (v. 378) en los capilares peritubulares, ya que cuanto mayor sea, más cantidad de agua se filtrará en el glomérulo. Hay que conseguir un equilibrio entre la reabsorción de agua y la TFG: *equilibrio glomerulotubular.*

La orina en la rama ascendente del **asa** de **Henle** alcanza un equilibrio osmótico respecto del intersticio progresivamente hipertónico en dirección a la papila por su permeabilidad para el agua (AQPl) (A5), de forma que la orina se va concentrando en la dirección de la corriente. En la rama delgada descendente, menos permeable para NaCl, este proceso también le afecta. El agua atraída hacia el intersticio es transportada de nuevo en gran parte por los vasos rectos (B). Las ramas ascendente delgada y gruesa del asa de Henle son *impermeables al agua,* pero el NaCl es reabsorbido de forma pasiva (segmento delgado) o activa (segmento grueso) hacia el intersticio (B). Como el agua no puede seguirlo, la orina que sale del asa de Henle es hipotónica.

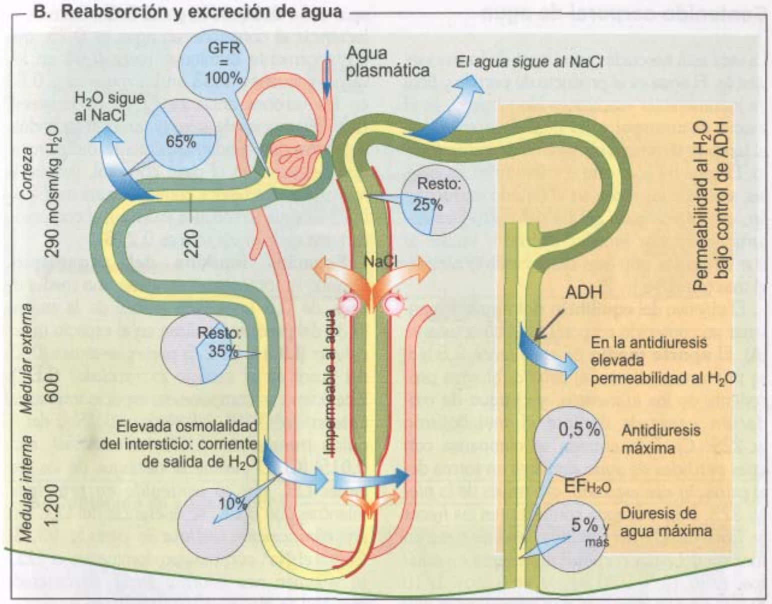
El *transporte activo de NaCI* en la rama ascendente gruesa (v. 162) determina un gradiente (unos 200 mOsmAg $H_2O$; A5) entre la rama ascendente por un lado y la descendente y el intersticio medular por otro. Como la osmolalidad es mayor en el intersticio medular, lo que hace salir agua del conducto colector, el «motor» para *el mecanismo de concentración del riñon* es el transporte activo de NaCl consumiendo ATP. Este mecanismo es regulado al alza mediante la activación mantenida de ADH.

En el **tubo contorneado distal y el túbulo de conexión** (que poseen acuoporina y receptores $V_2$), el líquido tubular recupera la ¡sotonlcldad (equilibrio osmótico con el intersticio isotónico de la corteza renal), en presencia de *adiuretina* (ADH) (v. 168), es decir, en la *antidiuresis.* Aquí también se reabsorbe Na* y Ch (v. 162), pero no se producen cambios en la osmolalidad, porque el $H_2O$ sale hacia *&í* intersticio por mecanismos osmóticos (5% de la TFG) y la urea aumenta la osmolalidad del líquido tubular.

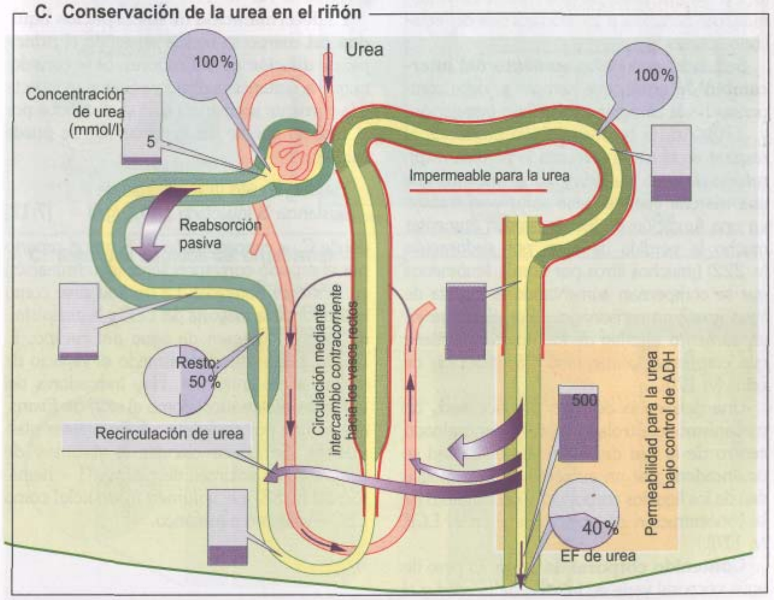
En el conducto **colector** se produce la regulación del resto del volumen urinario. Bajo la influencia de **ADH** (receptores $V_2$ basolaterales) se expresa acuaporina **(AQP2)** en la membrana luminal de la célula principal (impermeable al agua), de forma que al pasar la orina por la médula progresivamente hipertónica se puede movilizar agua hasta conseguir que la $U_{osm}$ sea 4 veces mayor que la $P_{osm}$ (Uosm/Posm = 4, antidiuresis máxima). En ausencia de ADH se produce una diuresis acuosa, de forma que el cociente $U_{osm}/P_{osm} < 0,3$, siendo la osmolalidad de la orina incluso menor que en la parte proximal inicial del túbulo porque se sigue transportando NaCl en el tubo contorneado distal y el conducto colector (v. 162), pero el agua apenas puede acompañarle.

La **urea** también tiene una gran importancia para la concentración de la orina. Una alimentación rica en proteínas, en la que se produce más urea, aumenta la capacidad de concentración del riñon. Aproximadamente el 50% de la urea filtrada abandona el túbulo proximal mediante difusión (C). La rama ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y la parte inicial del conducto colector casi no resultan permeables para la urea, por lo que se produce un aumento progresivo de su concentración en estas porciones de la nefrona siguiendo la dirección del flujo (C). La porción del conducto colector próxima a la papila vuelve a ser permeable a la urea, porque existe un *transportador de urea* (TUl = transportador de urea tipo 1) ADH (mediante receptores $V_2$) en su membrana luminal. Este transportador permite la difusión de urea hacia el intersticio (donde la urea justifica la mitad de la osmolalidad) y vuelve a entrar en la rama ascendente del asa de Henle a través del transportador TU2: *recirculación de urea* (C). La porción de urea no reabsorbida se excreta Efurea ~ 40%. En la diuresis acuosa aumenta la excreción de urea, mientras que la deficiencia de agua la reduce por un mecanismo en el que parece implicada la regulación al alza del transportador TU2.

Se producen **alteraciones en la concentración de orina:** a) cuando la circulación en la médula es demasiado intensa (lavado de NaCl y urea); b) en la diuresis osmótica, y c) cuando se administran diuréticos de asa (v. 172). Otra situación similar se produciría en el déficit de ADH o cuando ésta no resulta eficaz *(diabetes insípida* central o periférica).


B. Reabsorción y excreción de agua

Corteza
290 mOsm/kg $H_2O$
Medular externa
600
Medular interna
1.200
220
GFR = 100%
Agua plasmática
El agua sigue al NaCl
$H_2O$ sigue al NaCl
65%
Resto: 25%
NaCl
Resto: 35%
Impermeable al agua
ADH
En la antidiuresis elevada permeabilidad al $H_2O$
Permeabilidad al $H_2O$ bajo control de ADH
Elevada osmolalidad del intersticio: corriente de salida de $H_2O$
10%
0,5%
Antidiuresis máxima
$EF_{H_2O}$
5% y más
Diuresis de agua máxima


C. Conservación de la urea en el riñón

Urea
100%
Concentración de urea (mmol/l)
5
100%
Impermeable para la urea
Reabsorción pasiva
Circulación mediante intercambio contracorriente hacia los vasos rectos
Resto: 50%
Recirculación de urea
500
Permeabilidad para la urea bajo control de ADH
40%
EF de urea

# Contenido corporal de agua

La vida está asociada con el agua de forma inevitable. El agua es el producto de partida y final de innumerables reacciones bioquímicas, es el medio de transporte, el medio de solución, el tampón térmico y un sistema de enfriamiento. El agua no *sólo está contenida* en las células, sino que las rodea en el *líquido extracelular,* que ofrece a las células del cuerpo un entorno constante («medio interno»), similar al que tenían las primeras células individuales en el mar primitivo (v. 2).

**El** objetivo del equilibrio del **agua** es mantener un contenido corporal de agua constante (A). El aporte medio de agua (unos 2,5 1/d) se produce mediante: a) *bebida,* b) agua procedente de los *alimentos,* y c) agua *de oxidación* generada durante el metabolismo (v. 229, C). Esta entrada se compensa con unas pérdidas *de agua* similares en forma de: a) orina, b) aire espirado, c) a través de la piel (v. 223, B3), y d) agua contenida en las heces (v. 265, C). El intercambio diario de agua en función del agua corporal representa en adultos 1/30 (2,5 1/70 kg) y en niños 1/10 (0,7 1/7 kg de peso), lo que hace a estos últimos más sensibles a las alteraciones del equilibrio acuoso.

Se puede producir un aumento del intercambio de **agua,** que siempre *se* debe compensar hasta alcanzar el equilibrio (regulación, v. 170). Así, la hiperventilación producida al respirar en la altura aumenta la pérdida respiratoria de agua (v. 106 y 136), mientras que una marcha cuando hace calor o el trabajo en una fundición de hierro pueden aumentar mucho la pérdida de agua por sudoración (v. 222) (¡muchos litros por hora!), fenómenos que se compensan aumentando la ingesta de agua (y sal) en consonancia. Por el contrario, un aumento *relativo de los líquidos* se tiene que compensar aumentando la excreción de orina (v. 170).

Una deficiencia de agua produce sed, un mecanismo controlado por el denominado centro de *la sed de! hipotálamo.* La sed se desencadena por un aumento de la osmolalidad de los'líquidos corporales y un aumento de la concentración de angiotensina en el LCR (v. 170).

Contenido **corporal** de **agua.** El peso de agua corporal varía en función de la edad **y** el sexo entre 0,46 (46%) y 0,75 (B). Durante la *lactancia* el contenido en agua es 0,75, que posteriormente disminuye hasta 0,64 en los varones jóvenes (0,53 en las mujeres) y 0,53 en los varones ancianos (0,46 en mujeres). Estas diferencias de sexo (y también individuales) dependen fundamentalmente del *porcentaje de grasa* en el peso corporal, ya que la mayoría de los tejidos contienen una media de 0,73 de agua (en adultos jóvenes), el contenido de agua en la grasa sólo es 0,2 (B).

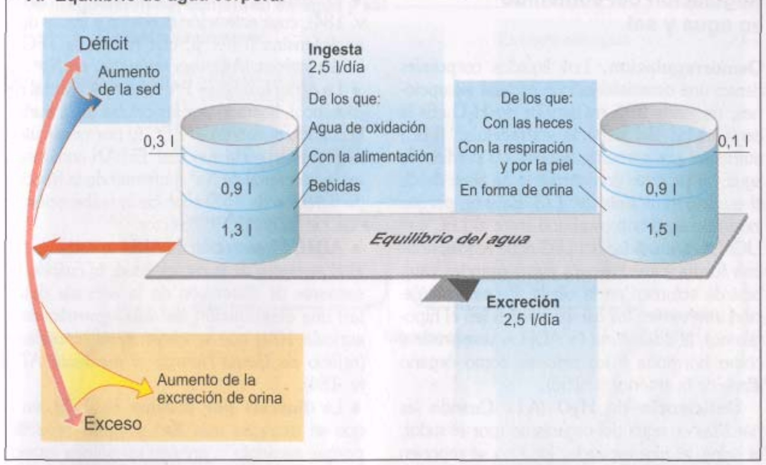
**Espacios** líquidos del organismo. Cuando un organismo contiene una media de agua de 0,6 unas 3/5 partes de la misma (0,35 del peso) se localizan en el espacio intra*celular* **(LIC)** y las 2/5 partes restantes (0,25 del peso) en el espacio *extracelular* (LEC). Este último se compone del espacio intersticial (intersticio, 0,19), del plasma (0,45) y del *líquido transcelular* (LCR, luz intestinal, etc.; 0,015) (C). El plasma se distingue de los restantes LEC por su contenido en proteínas, mientras que el LIC se diferencia del LEC por una composición distinta de iones (v. 93, B). Como el $Na^+$ corporal predomina en el LEC, su volumen nos informa sobre el contenido corporal de $Na^+$ (v. 170).

La determinación de **los espacios** líquidos del cuerpo se realiza siguiendo el principio de dilución de indicadores. Si se considera que la sustancia indicadora **S** (que se inyecta a la corriente sanguínea) sólo se distribuye por el espacio que se desea medir (C), se puede calcular:

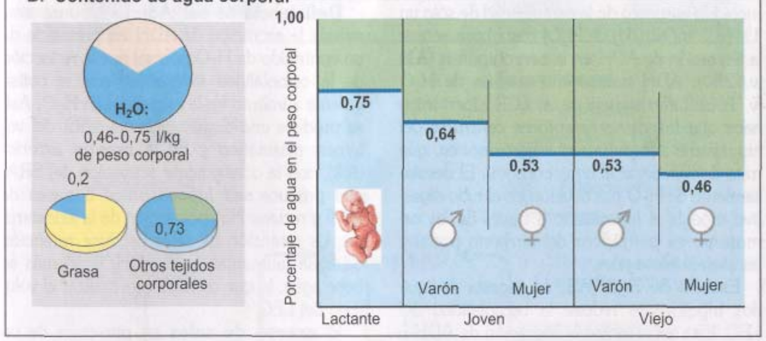
$$\text{Espacio líquido (1)} = \text{cantidad de sustancia S inyectada (g)}/C_s\ \text{(g/1)} \qquad [7.12]$$

donde $C_5$ = concentración de S tras el reparto por el espacio correspondiente (determinación en la sangre obtenida). La *inulina* sirve como indicador de la mayoría del LEC y la antipirina de todo el uolumen de agua del *cuerpo.* El LIC se puede calcular restando el espacio de inulina al de antipirina. Hay indicadores del uolumen *plasmático,* como el *azul de Euans,* que se une por completo a las proteínas plasmáticas. Se puede calcular el *volumen de sangre* como volumen de plasma/(l - hematócrito) (v. 88) y el uolumen intersticio/ como LEC - volumen plasmático.

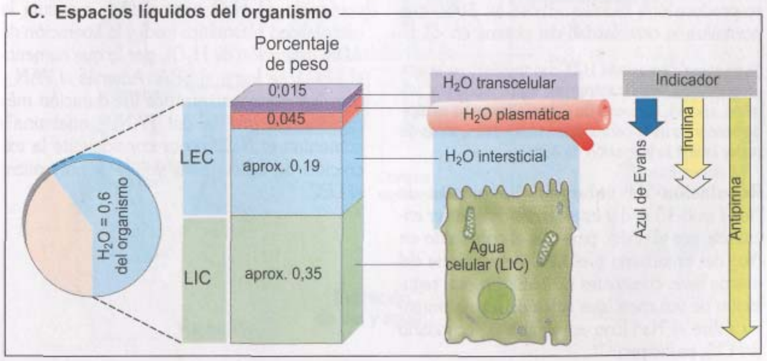
A. Equilibrio de agua corporal



B. Contenido de agua corporal



C. Espacios líquidos del organismo



## Regulación del contenido en agua y sal

**Osmorregulación.** Los líquidos corporales tienen una osmolalidad, con escasas excepciones, de unos 290 mOsm/kg de **$H_2O$.** Si la osmolalidad del espacio extracelular (LEC) aumenta, por aumento del NaCl o pérdida de agua, se produce una corriente de agua desde el espacio intracelular (v. 173, B2 **y** 6), porque existe un equilibrio osmótico entre el LEC **y** el LJC. La osmolalidad del LEC debe regularse de una forma estrecha para evitar grandes cambios de volumen en la célula. En esta regulación intervienen los osmosensores (en el hipotálamo), la adiuretina (= **ADH** = vasopresina) como hormona **y** los ríñones como órgano diana de la anterior (v. 166).

Deficiencia **de $H_2O$** (Al). Cuando las pérdidas de agua del organismo (por el sudor, la orina, el aire espirado, etc.) no se reponen de forma adecuada, el LEC se *uuehe hipertónico.* Un aumento de la osmolalidad de sólo un 1% (= 3 mOsmAg de $H_2O$) basta para activar la liberación de ADH en la neurohipófisis (Al) (v. 280). ADH reduce la excreción de $H_2O$ (v. 166). La existencia de un LCR hipertónico hace que los osmorrecepfores *centrales* del hipotálamo activen la sed hiperosmótica, que trata de recuperar el agua corporal. El desplazamiento de $H_2O$ por dilución en el tubo digestivo modula el hipotálamo a través de los osmosensores *periféricos* del territorio portal y las aferencias vagales.

**Exceso** de **$H_2O$** (A2). La ingesta de líquidos hipotónicos reduce la osmolalidad del LEC. Esta señal inhibe la liberación de ADH y se produce una diuresis acuosa (v. 166), que normaliza la osmolalidad del plasma en <1 h.

Si se toma demasiada $H_2O$ con rapidez, se puede producir una **intoxicación por agua** (náuseas, vómitos, shock). La causa de este síndrome es el rápido descenso de la osmolalidad plasmática, antes de poder inhibir la liberación de ADH.

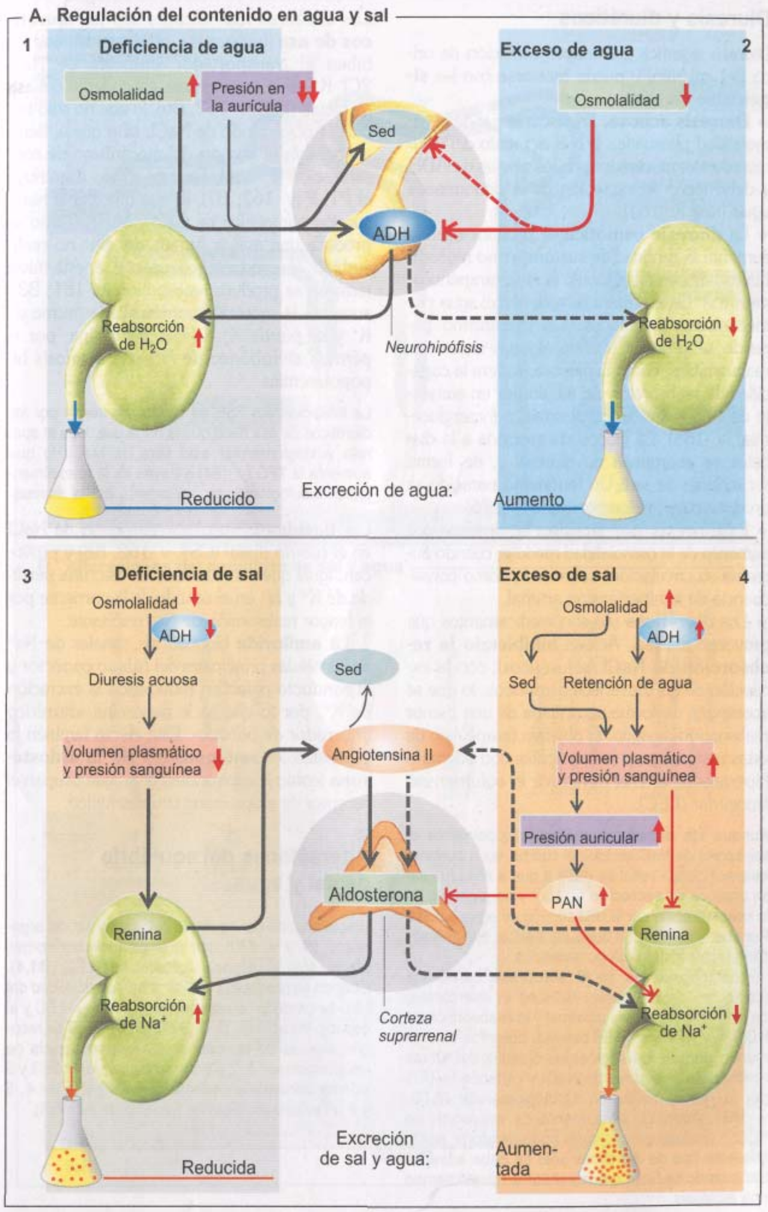
Regulación de volumen. La ingesta *de NaCI* es 8-15 g/d y esta cantidad debe ser excretada per el riñon, para que el contenido en $Na^+$ del organismo y el LEC dependiente del mismo sean constantes (v. 168). En esta regulación de volumen, que actúa de forma primaria sobre el $Na^+$ (con un equilibrio secundario del Ch), participan:

» El sistema renina-angiotensina (SRA; v. 184), cuya activación consigue a través de la angiotensina II (AT II, que reduce la TFG) y la aldosterona (A4), una retención de $Na^+$. » La aíriopeptina (= PAN = péptido atrial natriurético), liberada por las células de la aurícula cuando *aumenta el LEC* (y por consiguiente la presión en la aurícula). El PAN aumenta la excreción renal de $Na^+$ aumentando la fracción de filtración (v. 152) e inhibe la reabsorción de NaCl en el conducto colector. » ADH. La secreción de ADH se estimula por a) el aumento de Ia osmolalidad; b) cuando los sensores de distensión de la aurícula detectan una disminución del LEC (presión de la aurícula 10%) que se transmite al hipotálamo *(reflejo de Gauer-Henry); c)* mediante AT II (v. 184).

* La diuresis por presión (v. 172), en la que se excretan más $Na^+$ y agua. Se activa porque aumenta la presión sanguínea cuando aumenta el LEC (v. 216).

Deficiencia de sal (A3). La hiponatremia reduce la secreción de ADH en presencia de un contenido de $H_2O$ normal por la reducción de la osmolalidad sanguínea, con el consiguiente aumento en la excreción de $H_2O$. Así, se produce una disminución del LEC, del volumen plasmático y de la presión arteria/ (A4), con la consiguiente activación del SRA, que produce sed hipouo/émica a través de AT II y *retiene* $Na^+$ por acción de la aldosterona. La retención de sales produce retención de agua (aumentando la ADH) y además se bebe agua, lo que consigue normalizar el volumen del LEC.

El **exceso** de **sales** en presencia de un contenido de $H_2O$ normal (A4) aumenta la osmolalidad plasmática (sed) y la liberación de ADH (retención de $H_2O$), por lo que aumenta el LEC y se frena el SRA. Además el PAN y otra hormona *natriurética* (de duración más prolongada que la del PAN) (¿ouabaína?) aumentan el NaCl y por consiguiente la excreción de agua, para volver a normalizar el LEC.



**A. Regulación del contenido en agua y sal**

1
Deficiencia de agua
Osmolalidad
Presión en la aurícula
Sed
ADH
Reabsorción de H2O
Neurohipófisis
Reducido
Excreción de agua:
Aumento
2
Exceso de agua
Osmolalidad
Reabsorción de H2O
3
Deficiencia de sal
Osmolalidad
ADH
Diuresis acuosa
Volumen plasmático y presión sanguínea
Sed
Angiotensina II
Renina
Reabsorción de Na+
Aldosterona
Corteza suprarrenal
Reducida
Excreción de sal y agua:
Aumentada
4
Exceso de sal
Osmolalidad
ADH
Sed
Retención de agua
Volumen plasmático y presión sanguínea
Presión auricular
PAN
Renina
Reabsorción de Na+

## Diuresis y diuréticos

Diuresis significa una mayor excreción de orina (>1 ml/min) **y** puede asociarse con las siguientes **causas:**

» Diuresis **acuosa.** *La* disminución de la osmolalidad plasmática y/o el aumento del volumen de sangre disminuyen los niveles de ADH y determinan la excreción de la denominada agua *libre* (v. 164).

* La diuresis osmótica se produce cuando aumenta la cantidad de sustancias no reafasor*bibles* filtradas en el túbulo (a nivel terapéutico, maniíoí). Estas sustancias retienen el agua por mecanismos osmóticos. Un mecanismo parecido se produce cuando algunas sustancias reabsorbibles, como la glucosa, supera la capacidad de reabsorción del túbulo por un aumento de su concentración plasmática (hiperglucemia) (v. 158). La glucosuria asociada a la diabetes se acompaña de diuresis y, de forma secundaria, de sed. Un fenómeno parecido se produce para la bicarbonaturia (v. 176).

» La diuresis **por** presión se produce por aumento de la osmolalidad medular cuando aumenta su circulación, sobre todo como consecuencia de la hipertensión arterial.

* Los diuréticos **(A)** son medicamentos que provocan diuresis. Actúan inhibiendo **la** reabsorción de **NaCl** (so/uréticos), con la excepción de los *diuréticos osmóticos,* lo que se acompaña de forma secundaria de una menor reabsorción de agua. El objetivo terapéutico de estas sustancias en los pacientes con edema o hipertensión arterial es *reducir el volumen extracelular (LEC).*

Aunque los diuréticos inhiben principalmente el transporte de NaCl en todo el cuerpo, su importante *«especificidad»* renal se debe a que a nivel tubular se produce su **secreción** (v. 160) y un aumento de la concentración por la reabsorción de agua tubular. Por eso, vale con una dosis para evitar que aparezcan efectos sistémicos no deseados.

**Los inhibidores de** la anhidrasa **carbónica** (como la acetazolamida) reducen el intercambio de Na*/H* en el *túbulo proximal* y la reabsorción de $HCO_3$- (v. 174 y ss.). La diuresis obtenida es algo menor, porque los segmentos distales del túbulo reabsorben el exceso de NaCl y reducen la TFG por la retroalimentación tubuloglomerular (RTG, v. 184). Además, el aumento de excreción de $HCO_3$^ produce una *acidosis* no respiratoria, por lo que este tipo de diuréticos sólo se debe administrar cuando se.tiene que combatir al mismo tiempo una *alcalosis.*

Los diuréticos más eficaces son los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida), que inhiben el transportador simporte de $Na^+$-2Ch-$K^+$ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle (TSB, v. 162, B6), lo que no sólo impide la reabsorción de NaCl, sino que al tiempo paraliza el «motor» del mecanismo de concentración (v. 166). De este modo disminuye el PTLP (v. 162, B7), lo que dificulta la reabsorción paracelular de $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$. Como se produce una mayor llegada del $Na^+$ no reabsorbido al conducto colector y a este nivel también se produce reabsorción (v. 181, B3), aumenta la secreción acoplada a la misma de $K^+$ y se *pierde* $K^+$, lo que determina, por la *pérdida simultánea de* $H^+$, una *alcalosis* hipopotasémica.

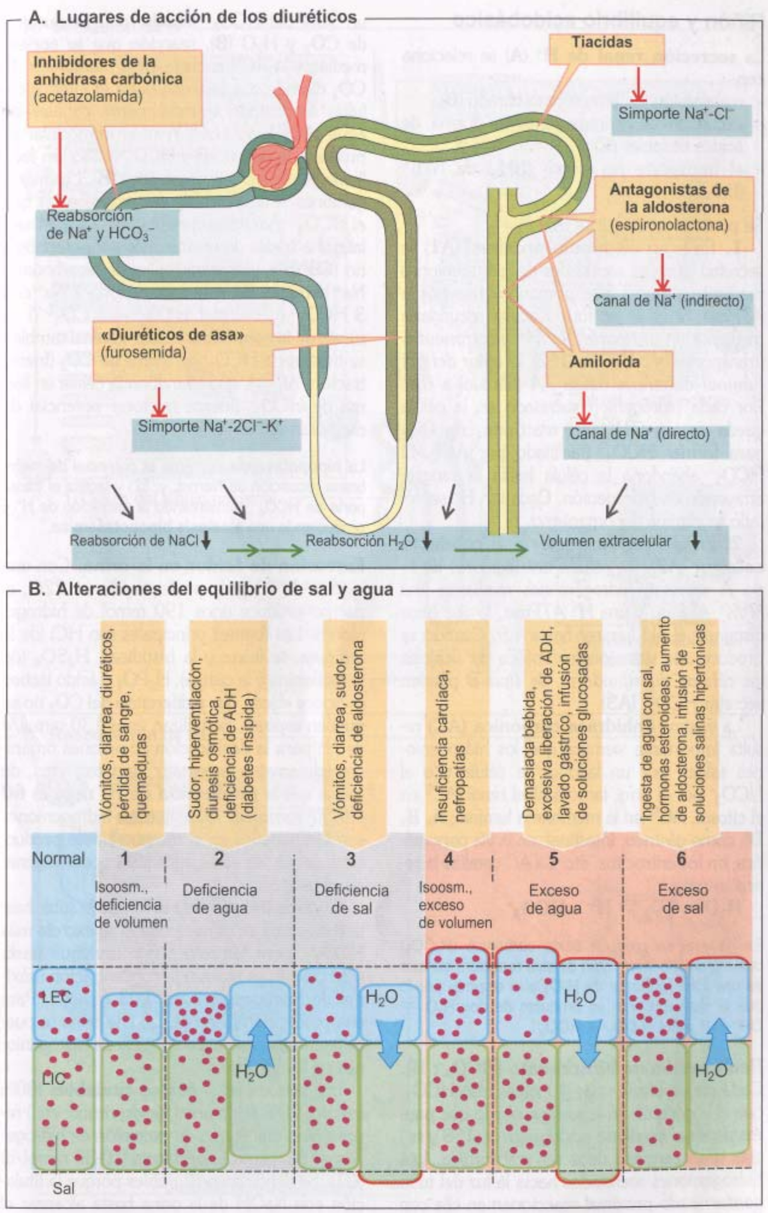
La inhibición del TSB de la *mácula densa* por los diuréticos de asa hace que la orina que llega al aparato yuxtaglomerular esté libre de NaCl, lo que aumenta la TFG (v. 184) a través de la retroalimentación tubuloglomerular, mejorando así la diuresis.

Las tiacidas inhiben la reabsorción de NaCl en el *túbulo distal* (CST, v. 162, BS) y provocan, igual que los diuréticos de asa, una *pérdida de* $K^+$ y $H^+$ en el sentido de la corriente por la mayor reabsorción de $Na^+$ resultante.

La **amilorida** bloquea los canales de $Na^+$ de las células principales del *túbulo conectar* y el conducto *colector,* reduciendo la excreción de $K^+$, por lo que se le denomina «diurético ahorrador *de potasio».* Este efecto también lo presentan los antagonistas de **la** aldosterona (como la espironolactona), que ocupan el receptor de aldosterona citoplasma tico.

## Alteraciones del equilibrio de sal y agua

Una alteración del equilibrio del agua y sal del organismo (B y v. 170) con una *osmolalidad normal* afecta sólo al espacio extracelular (LEC; B1,4). Cuando se produce una *hipero hipoosmolalidad* del LEC se produce un reparto de $H_2O$ entre el LEC y el espacio intracelular (LIC; B2, 3, 5, 6). En B se recogen algunas de las **causas.** La consecuencia de las alteraciones 1, 2 y 3 son *hipovolemia,* la de 3 y 5 *edema intracelular* (edema cerebral) y la de 4, 5 y 6 un *edema extracelular* (¡edema de pulmón!).


A. Lugares de acción de los diuréticos
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)
Reabsorción de Na⁺ y HCO₃⁻
Tiacidas
Simporte Na⁺-Cl⁻
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona)
Canal de Na⁺ (indirecto)
«Diuréticos de asa» (furosemida)
Simporte Na⁺-2Cl⁻-K⁺
Amilorida
Canal de Na⁺ (directo)
Reabsorción de NaCl ↓
Reabsorción H₂O ↓
Volumen extracelular ↓
B. Alteraciones del equilibrio de sal y agua
Vómitos, diarrea, diuréticos, pérdida de sangre, quemaduras
Sudor, hiperventilación, diuresis osmótica, deficiencia de ADH (diabetes insípida)
Vómitos, diarrea, sudor, deficiencia de aldosterona
Insuficiencia cardíaca, nefropatías
Demasiada bebida, excesiva liberación de ADH, lavado gástrico, infusión de soluciones glucosadas
Ingesta de agua con sal, hormonas esteroideas, aumento de aldosterona, infusión de soluciones salinas hipertónicas
Normal
1 Isoosm., deficiencia de volumen
2 Deficiencia de agua
3 Deficiencia de sal
4 Isoosm., exceso de volumen
5 Exceso de agua
6 Exceso de sal
LEC
LIC
H₂O
Sal

## Riñon y equilibrio acidobásico

*La* secreción **renal** de $H^+$ (A) se relacione con:

- reabsorción del bicarbonato filtrado **(B),**
- excreción de hidrogeniones en forma de ácidos titulables (C) **y**
- el transporte no iónico ($NH_3$) de $NH_4^4$ **(Dl,2)**

Se produce en dos sitios (A):

**1. En** la luz del túbulo **proximal** (Al) se secretan grandes cantidades de hidrogenioneí mediante a) un sistema primario activo por la ATPasa $H^+$ y b) de forma activa secundaria mediante un *antiporte* $NaVH^+$ *electroneutrc* (transportador NHE3; v. 162). El *valor del pH lum'mal* disminuye desde 7,4 (filtrado) a 6,6. Por cada hidrogenión secretado en la célula queda un ion OH~, que reacciona con $CO_1$ para formar $HCO_3$' (facilitado por AC"). B $HC0_3$~ abandona la célula hacia la sangre, atrayendo un hidrogenión. Cada ion $H^+$ secretado se elimina del organismo.

2. En el *túbulo conectar* y el conducto colector (A2), las células distribuidoras de tipo A secretan hidrogeniones mediante una $H^+/K^+$ *ATPasa* y una $H^+$ ATPaso, lo que hace disminuir el pH luminal hasta 4,5. Cuando se produce una situación metabólica de alcalosis las *células distribuidoras de tipo B* pueden secretar $HCO_3$' (A3).

La enzima anhidrasa carbónica **(AC)** resulta importante siempre que los hidrogeniones salgan por un lado de la célula y/o el $HCO_3^-$ por el otro, tanto a nivel renal (AC" en el citosol, AC^ en la membrana luminal; **A, B,** D), como gástrico, intestinal, en la vía pancreática, en los eritrocitos, etc. La AC cataliza **la** reacción neta:

$$\mathbf{H_2O} + \mathbf{CO_2} \ \hat{} H^+ + HCO_3\text{-}$$

En general se produce ácido carbónico ($H_2CO_3$) como producto intermedio de esta reacción, aunque se une OH- (en lugar de $H_2O$) a la enzima, por lo que la reacción neta es producto de dos $H_2O$ ^ OH'+ $H^+$ y OH'+ $CO_2$ ^ $HCO_3$-.

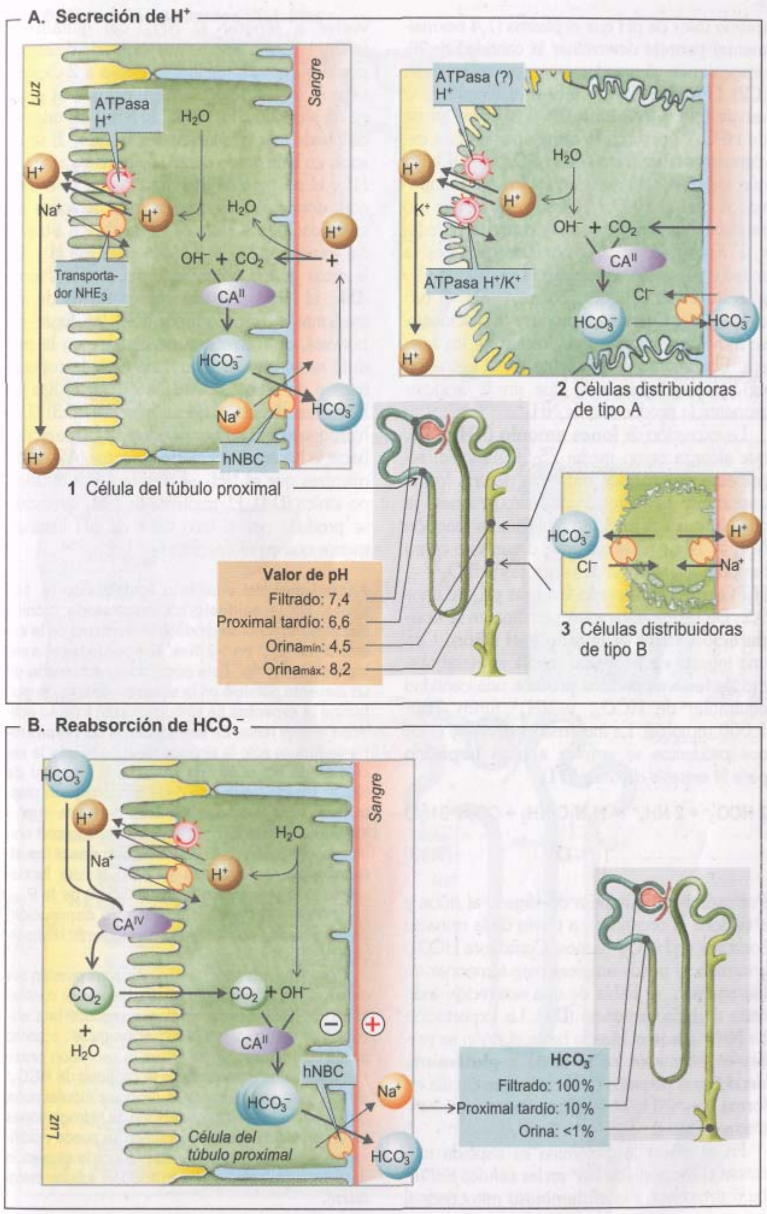
Reabsorción de bicarbonato ($HCO_3$'; **B).** Cada día se filtran unas 40 veces más $HCO_3$" que el contenido en la sangre, por lo que para mantener el equilibrio acidobásico (v. **138 y ss.)** esta gran cantidad debe ser reabsorbida. Los hidrogeniones secretados hacia la luz del tubo contorneado proximal reaccionan en ella con un 90% del $HCO_3$ filtrado, con producción de $CO_2$ **y** $H_2O$ (B), reacción que se acelera mediante la $AC^{IV}$ anclada en la membrana. El $CO_2$ difunde con facilidad hacia el interior celular, empleando eventualmente canales de agua (AQPl, v. 166). **A** nivel intracelular se produce de nuevo $H^+$ **y** $HCO_3$", reacción facilitada por la AC" citoplasmática (B). Los hidrogeniones se secretan de nuevo, mientras que el $HCO_3$" abandona la célula por la zona basolateral a través de un transportador electrógeno (CBNh = cotransportador de bicarbonato-$Na^+$ humano; **B);** éste cotransporta 1 $Na^+$ con **3** $HCO_3$- (y/o con 1 $HCO_3$" + 1 $CO_3^2$'?). **A** través de la membrana celular luminal también se transporta $HCO_3$" en forma de $CO_2$ (fuerza tractora $AP_{COz}$), que abandona Ia célula en forma de $HCO_3$" (fuerza tractora: potencial de membrana).

La hipopotasemia aumenta el potencial de membrana (ecuación de Nernst, v. 32) y facilita el transporte de $HCO_3$-, aumentando la secreción de H* y produciendo una alcalosis hipopotasémica.

Excreción de ácidos en **la** orina. Con una ingesta de 70 g de proteínas/día (v. 226), el cuerpo produce unos 190 mmol de hidrogeniones. Las fuentes principales son HCl (de la arginina, la usina y la histidina), $H_2SO_4$ (de la metionina y la cistina), $H_3PO_4$ y ácido láctico (= ácidos «fijos», que a diferencia del $CO_2$ no se pueden espirar). Se utilizan unos 130 mmol/d de $H^+$ para la degradación de aniones orgánicos (glutamato", aspartato", lactato", etc.), de forma que la producción de $H^+$ neta es 60 (40-80) **mmol/d.** Aunque estos hidrogeniones son tamponados en el mismo sitio de producción, deben ser eliminados para poder *regenerar* el tampón.

El **valor** del **pH** urinario puede subir hasta **8** en casos extremos (cuando se excreta **más** $HCO_3$"), pero también puede disminuir hasta 4,5, cuando se alcanza la concentración máxima de hidrogeniones de 0,03 mmol/1. Para una producción diaria de 1,51 de orina se puede excretar como máximo <1% de hidrogeniones en forma libre.

Los denominados ácidos titulables (80% fosfato; 20% ácido úrico, ácido cítrico, etc.) representan una forma de excreción de hidrogeniones de menor importancia (10-30 mmol/d) (Cl). Se denominan *titulables* porque la titulación con NaOH de la orina hasta alcanzar el



mismo valor de pH que el plasma (7,4 normalmente) permite determinar la cantidad de hidrogeniones eliminados por este mecanismo (C2). El fosfato ($pK_a$ = 6,8) se encuentra en la sangre (pH = 7,4) hasta en el 80% en forma de $HPO_4^{2'}$, pero en la orina aparece casi exclusivamente en forma de $H_2PO_4"$ (v. 380), ya que los hidrogeniones secretados son tamponados con el $HPO_4^{2"}$ filtrado. El fosfato no reabsorbible (= 5-20% de la cantidad filtrada; v. 178) también se carga con hidrogeniones, la mitad en el túbulo proximal (pH => 7,4 a 6,6) y el resto en el conducto colector (pH => 6,6 a 4,5; Cl). Cuando se produce una *acidosis,* se moviliza y excreta más fosfato de los huesos. El aumento consiguiente en la excreción de hidrogeniones hace que en la acidosis aumente la producción de $NH_4^+$.

La excreción de iones **amonio** ($NH_4^+$; **D),** que alcanza como media 25-50 mmol/d, representa una medida indirecta de una forma importante de excreción de hidrogeniones, ya que $NH_4^+$ no es un ácido titulable. La reacción $NH_3$ ^ $NH_4^+$ no actúa en el organismo como tampón, a diferencia de la reacción $HPO_4^{2'}$ ^ $H_2PO_4"$, por su elevado valor de $pK_a$ de unos 9,2. De forma «indirecta» participa en la cooperación entre **el** hígado **y el** riñon. Con una ingesta de proteínas media el metabolismo de los aminoácidos produce una cantidad equimolar de $HCO_3'$ y $NH_4^+$ (unos 700-1.000 mmol/d). La inmensa mayoría de estos dos productos se emplea a nivel hepático para la síntesis de urea (Dl):

$$2\,HCO_3^- + 2\,NH_4^* \wedge H_2N\text{-}C\text{-}NH_2 + CO_2 + 3\,H_2O$$

O [7.13]

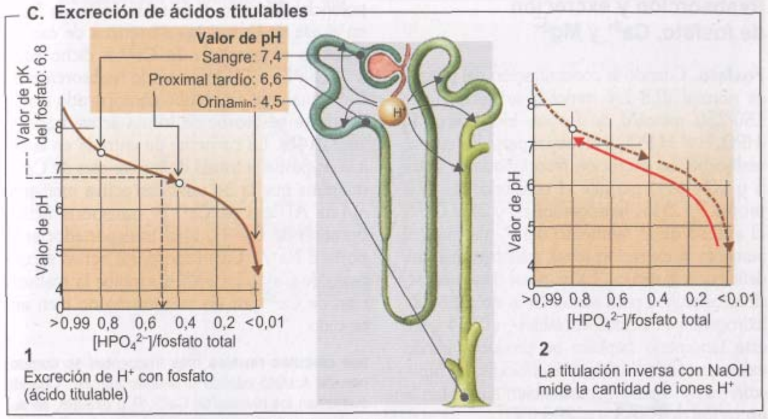
Por cada $NH_4^+$ que pasa del hígado al riñon y abandona el organismo a través de la orina se consume un $HCO_3'$ menos. Como este $HCO_3'$ ahorrado se puede emplear para tamponar un hidrogenión, se habla de una «excreción indirecta de hidrogeniones» (Dl). La exportación de $NH_4^+$ desde el hígado hasta el riñon se realiza en su mayor parte unida a glutamina, siendo muy pequeña la fracción que circula en forma libre ($NH_3$ ^ $NH_4^+$ es tóxica a concentraciones altas).

En el riñon la glutamina es captada mediante el simporte de $Na^+$ en las *células del túbulo prosimal* y la glutarm'nasa mitocondrial vuelve a separar el $NH_4^+$ del glutamato' (= Glu'). Este último es metabolizado de nuevo por la *glutamato* deshidrogenase a 2-oxoglutarato$^{2'}$ (= α-cetoglutarato$^{2'}$), del que *ss* origina un segundo $NH_4^+$ (D2). El $NH_4^+$ así originado puede salir a la luz de dos formas: 1) se disocia en bajo grado dentro de la célula a $NH_3$ y $H^+$ y el primero difunde hacia la luz («no iónico»), donde se une con los hidrogeniones secretados; 2) se secreta en forma de ion a través del transportador $NHE^{3'}$ (en lugar del $H^+$). En la rama gruesa ascendente del asa de *Hen Ie* (D4), el $NH_4^+$ se reabsorbe en forma de ion mediante el transportador TSB (en lugar del potasio), de forma que permanece en la *médula renal* y se consigue una elevada concentración de $NH_4^+$ ^ $NH_3$ + $H^+$ en el asa de Henle en dirección hacia la papila (D3). Los hidrogeniones son bombeados de forma activa hacia la luz en el conducto *colector* (A2, D4), mientras que el $NH_3$ se desplaza por difusión no iónica (D4). El gradiente de $NH_3$ necesario se produce por el bajo valor de pH luminal, menor que en el intersticio.

Alteraciones **del equilibrio acidobásico** (v **142 y ss.).** En la **acidosis no** respiratoria crónica de causa no renal se produce un aumento de la excreción de $NH_4^*$ en 1-2 días, que puede llegar a ser triple de lo normal. Este aumento se acompaña de un aumento paralelo en la síntesis hepática de glutamina (a expensas de sintetizar urea) y de su actividad a nivel renal. En una alcalosis no respiratoria se reduce sólo la síntesis renal de $NH_4^+$ y la secreción de $H^*$; al tiempo aumenta la cantidad de $HCO_3$^ filtrada (¡aumento de la concentración plasmática!; v. 144), lo que aumenta de forma importante su excreción, fenómeno relacionado con una diuresis osmótica (v. 172). Para **compensar las alteraciones** respiratorias (v. 144) resulta fundamental que el aumento (o disminución) de la $P_{C02}$ plasmática determine un aumento (o disminución) de la secreción de $H^+$, con la consiguiente reabsorción de $HCO_3$-.

Por ultimo, las alteraciones primarias pueden ser de origen renal **(acidosis** renal), bien en el contexto de una *insuficiencia renal,* que produce una acidosis por reducción de la excreción de $H^*$, o como un defecto aislado. Si se altera la secreción proximal de $H^*$, una gran parte de la cantidad de $HCO_3^-$ filtrada evita ser reabsorbida *(acidosis tubular renal proximal).* Si se altera la secreción de hidrogeniones en el conducto colector, la orina no se puede acidificar más (aunque pH >6), lo que reduce la excreción de ácidos titulables y $NH_4^*$ *(acidosis tubular renal distal).*

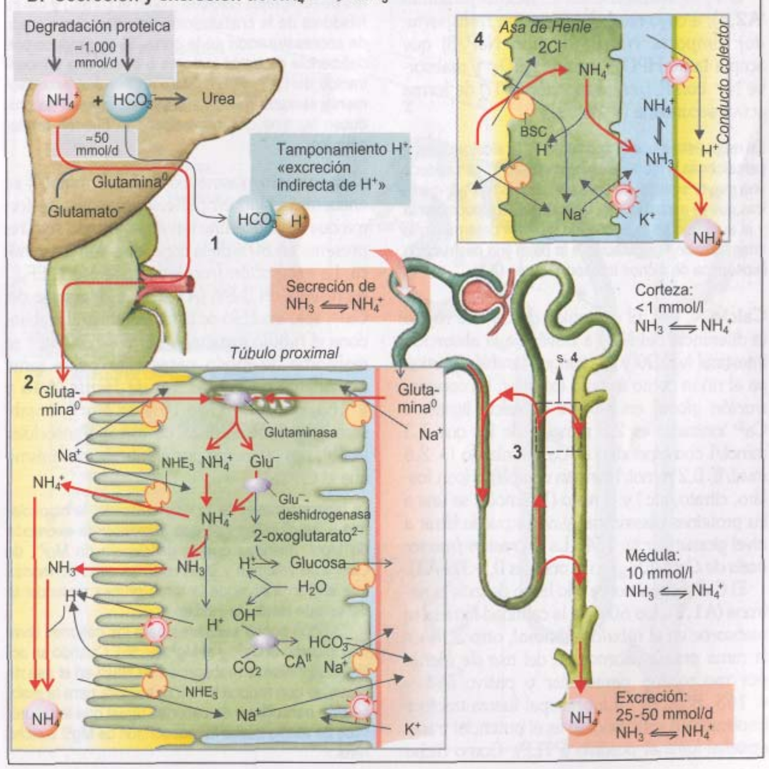
## C. Excreción de ácidos titulables



1 Excreción de $H^+$ con fosfato (ácido titulable)

2 La titulación inversa con NaOH mide la cantidad de iones $H^+$

## D. Secreción y excreción de $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3$



## Reabsorción y excreción de fosfato, $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$

Fosfato. Cuando la concentración del plasma es normal (0,8-1,4 mmol/1) se filtran unos 150-250 mmol/d de fosfato inorgánico, P¡ ($HPO_4^{2}$- ^ $H_2PO_4$-), la mayor parte del cual se reabsorbe. La *excreción fraccionada* de entre 5 y 20% (Al) permite el equilibrio de: 1) el propio $P_1$; 2) los hidrogeniones, y 3) el $Ca^{2+}$. El exceso de *$P_I$* (aumento del P¡ plasmático) aumenta la excreción renal, mientras que una deficiencia la reduce. La acidosis tiene una acción fosfatúrica para aumentar la excreción de hidrogeniones (ácidos «titulables»; v. 174 y s.); este fenómeno también se produce cuando existe una fosfaturia de otra etiología. La *h¡*poca/cernía y la paratirina también aumentan la excreción de $P_1$ (A3 y v. 290 y s.).

El $P_1$ se *reabsorbe en el túbulo proximal* (A2,3), a cuyo nivel se localiza un transportador *simparte* $Na^+$-$P_1$ (de tipo $NaP_1$-S) que acepta tanto $HPO_4^{2}$- como $H_2PO_4$" y reabsorbe $Na^+$ con $P_1$ (¿en proporción 3:1?) de forma activa secundaria (v. 26 y s.).

En respuesta a la def ciencia de $P_1$, la alcalosis, la hipercalcemia y los niveles bajos de PTH se produce una mayor síntesis de transportadores $NaP_1$-S, mientras que el exceso de $P_1$, la acidosis, la hipocalcemia y el aumento en la secreción de PTH determinan la internalización (regulación a la baja) y la destrucción lisosómica de dichos transportadores (A3).

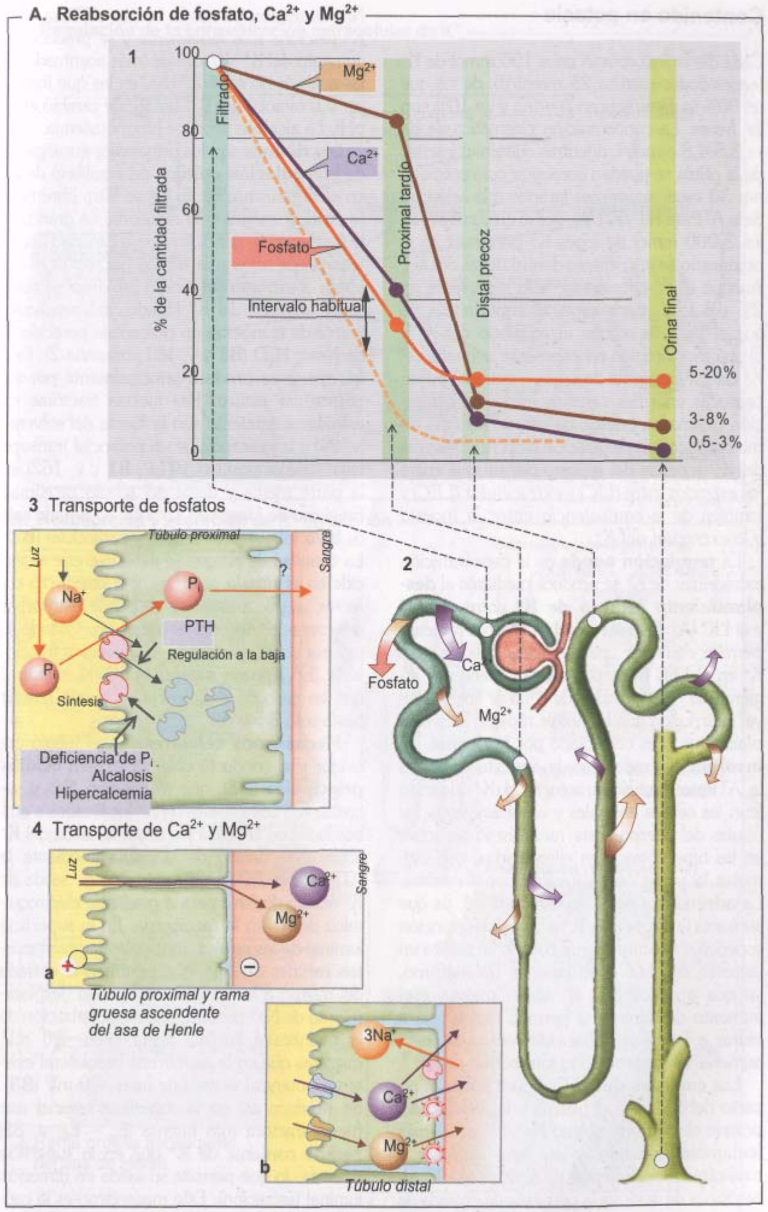
Calcio (v. 36). El contenido de $Ca^{2+}$ se regula (a diferencia del $Na^+$) a través de la absorción intestinal (v. 290 y s.), aunque también participa el riñon como órgano excretor. La concentración *global en plasma* (= calcio ligado + $Ca^{2+}$ ionizado) es 2,5 mmol/1, de los que 1,3 mmol/1 corresponden al $Ca^{2+}$ ionizado (= 2,6 mval/1), 0,2 mmol/1 forman complejos (con fosfato, citrato, etc.) y el resto (1 mmol/1) se une a las proteínas plasmáticas y no se puede filtrar a nivel glomerular (v. 154). La *excreción fraccionada de $Ca^{2+}$* ($EF_C$J en la orina es 0,5-3% (Al). El $Ca^{2+}$ se reabsorbe a lo largo de toda la nefrona (Al,2). Un 60% de la cantidad filtrada se reabsorbe en el *túbulo proximal,* otro 30% en la rama gruesa ascendente del asa *de Henle* por mecanismo paracelular y pasivo (A4 y v. 163, B5 y B7). La principal fuerza tractora implicada en este proceso es el potencial transepitelial luminal positivo (PTLP). Como dicho potencial depende de la reabsorción de NaCl en el asa de Henle, los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de $Ca^{2+}$ a dicho nivel (v. 172). La *PTH favorece Ia reabsorción de* $Ca^{2+}$ igual que en el tubo contorneado distal, donde se reabsorbe de forma activa transcelular (A4b). La corriente de entrada en la célula es pasiva a través de los canales de $Ca^{2+}$, mientras que la de salida es activa mediante a) una ATPasa de $Ca^{2+}$ (= transporte activo primario de $Ca^{2+}$) y b) el transportador antiporte 3 $Na^+$/! $Ca^{2+}$ (transporte activo secundario de $Ca^{2+}$). La acidosis inhibe la reabsorción de $Ca^{2+}$ por un mecanismo no bien entendido.

Los **cálculos renales** más frecuentes se componen de *fosfato calcico* u *oxalato calcico*. Cuando aumentan los niveles de $Ca^{2+}$, $P_1$ u oxalato, se supera su producto de solubilidad, pero los formadores de complejos calcicos (como el citrato) y los inhibidores de la cristalización permiten cierto grado de sobresaturación de la orina. Si se produce una deficiencia de estos factores o existe una concentración de $Ca^{2*}$, P¡ u oxalato en la orina excesivamente elevada (¡en la antidiuresis intensa se producen las tres circunstancias!), se pueden formar cálculos.

El magnesio plasmático (0,7-1,2 mmol/1) se encuentra unido en parte a proteínas, de forma que su concentración en el filtrado sólo representa un 80% de la concentración plasmática. La excrección /raccionada de $Mg^{2+}$, $EF_{Mg}$, representa un 3-8% (Al,2) y, a diferencia del $Ca^{2+}$, sólo un 15% de la cantidad filtrada abandona el *túbulo proximal.* Un 70% del $Mg^{2+}$ se reabsorbe de modo paracelular en la rama ascendente gruesa del asa de Hen *Ie* (A4a y v. 163, B5 y B7). Otro 10% del $Mg^{2+}$ se reabsorbe en el túbulo distal de forma transcelular (A4b), posiblemente por el mismo mecanismo que el $Ca^{2+}$.

La hipermagnesemia, la hipercalcemia, la hipovolemia y los diuréticos de asa aumentan la excreción de $Mg^{2*}$, mientras que la deficiencia de $Mg^{2+}$, de $Ca^{2*}$ y de volumen y la PTH, entre otras hormonas que actúan a nivel de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, la inhiben.

El riñon posee **sensores** para los cationes divalentes como el $Ca^{2*}$ y el $Mg^{2*}$ (v. 36). Cuando se activan, se inhibe la reabsorción de NaCl en el asa de Henle, lo que reduce la fuerza tractora para la reabsorción paracelular de cationes (igual que los diuréticos de asa) e inhibe la reabsorción de $Mg^{2+}$ a dicho nivel.



A. Reabsorción de fosfato, $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$

## Contenido en potasio

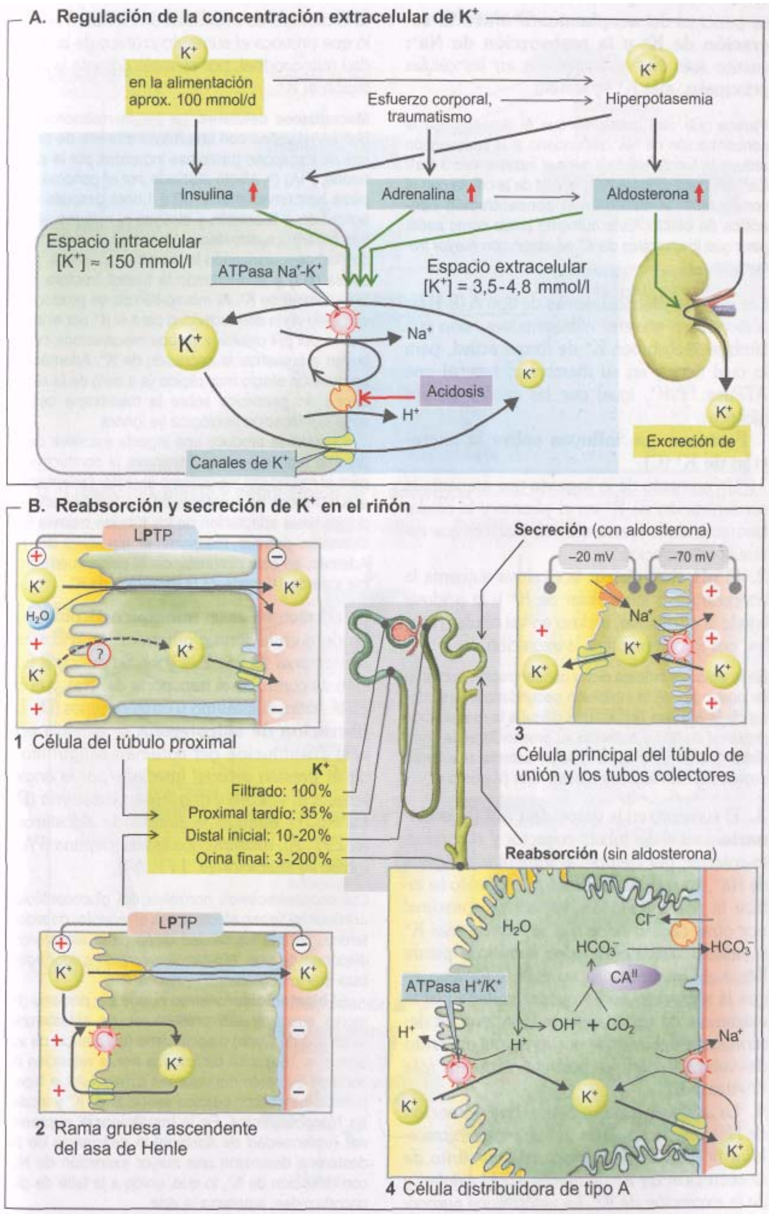
Cada día *se* incorporan unos 100 mmol *de* $K^+$ *(necesidades medias* 25 mmol/d), *de* los que un 90% se eliminan con la orina y un 10% con las *heces.* La concentración plasmática de $K^+$ es 3.5-4,8 mmol/1, mientras que en el interior de la célula se pueden conseguir concentraciones 30 veces superiores (gracias a la actividad de la ATPasa $NaYK^+$) (A), por lo que un 98% de los 3.000 mmol de iones $K^+$ presentes en el organismo se encuentran dentro de las células. Aunque el $K^+$ extracelular sólo representa un 2% del total, tiene especial importancia, ya que a) permite regular el equilibrio del $K^+$ y b) una modificación relativamente pequeña del $K^+$ celular (corriente de salida o entrada) puede provocar enormes cambios en su concentración plasmática (¡riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco!). La regulación de la homeostasia del $K^+$ depende del *reparto del mismo entre los espacios intra (LIC)* y *extracelular (LEC)* y también de la *equivalencia entre la ingesta* y *la excreción del* $K^+$.

La regulación aguda de la concentración extracelular de $K^+$ se produce mediante el desplazamiento interno de $K^+$ entre el LEC y el LIC (A). Esta vía es relativamente rápida y permite controlar una elevación peligrosa del $K^+$ en el LEC (hiperpotasemia), cuando se ingiere una gran cantidad de $K^+$ o se libera a nivel interno (en una hemolisis rápida). Este des*plazamiento* es controlado por hormonas. La insulina liberada tras la ingesta estimula la ATPasa $Na^+$-$K^+$ y reparte el $K^+$ ingerido (con las células animales y vegetales) entre las células del cuerpo. Este mecanismo se activa en las hiperpotasemias alimentarias, que estimulan la secreción de insulina por sí mismas. La adrenalina actúa en otro sentido, ya que aumenta la entrada de $K^+$ a las células, función especialmente importante cuando se realiza un esfuerzo corporal o en caso de traumatismo, ya que aparece más $K^+$ en el plasma y el aumento de adrenalina permite que vuelva a entrar a las células. La aldosterona también aumenta la concentración intracelular de $K^+$.

Los cambios del pH influyen sobre el reparto del $K^+$ entre el plasma y las células (A), porque el antiporte ubicuo $Na^+/H^+$ actúa más lentamente cuando existe una alcalosis y más rápido en presencia de acidosis (A). En situaciones de acidosis la corriente de entrada de $Na^+$ es menor, ya que la bomba ATPasa $Na^+$-$K^+$ funciona más lentamente y se produce un aumento del $K^+$ intracelular (más acentuado en las acidosis no respiratorias, en las que llega a ser 0,6 mmol/1 por 0,1 unidad de cambio en el pH). La alcalosis produce hipopotasemia.

Los riñones son los principales encargados de la regulación crónica del equilibrio de $K^+$ en el organismo (B). El $K^+$ se filtra libremente en el glomérulo y se reabsorbe en gran parte (reabsorción neta), aunque la cantidad excretada puede superar la filtrada (secreción neta). Hasta el extremo del *túbulo proximal* se reabsorbe un 65% del $K^+$ filtrado, independientemente de la ingesta, un porcentaje parecido al de $Na^+$ y $H_2O$ (Bl y v. 157, columna 2). Este transporte se produce principalmente por vía paracelular pasiva. Las fuerzas tractoras de este desplazamiento son la fuerza del solvente (v. 24) y la existencia de un potencial transepitelial luminal positivo (PTLP; Bl y v. 162) en la parte media y distal del túbulo proximal. En el asa de *Henle* un 15% del $K^+$ filtrado sale de la luz tubular por vía trans y paracelular (B2). La cantidad de $K^+$ que se debe excretar se decide en el *túbulo conectar* y el conducto colector, ya que a este nivel se puede reabsorber o secretar $K^+$ según sea necesario. Cuando la ingesta de $K^+$ es *elevada,* la excreción fraccionada ($EF_K$) puede superar el 100%, mientras que en caso de *deficiencia* se puede reducir hasta sólo 3-5% (B).

Mecanismos **celulares. En** el túbulo conector **y** el conducto colector existen **células** principales (B3), que reabsorben $Na^+$ **y** secretan $K^+$. Los canales de $K^+$ localizados a ambos lados de la célula permiten la salida del $K^+$ acumulado dentro de la célula (mediante la ATPasa $NaVK^+$) **y** esta corriente de salida de $K^+$ resulta decisiva para el gradiente electroquímico de $K^+$ en la membrana. En la superficie luminal de las células principales también existen canales de $Na^+$, que permiten la entrada del mismo a la célula (v. 162). Este desplazamiento de $Na^+$ produce una despolarización de la membrana luminal hasta unos -20 mV, mientras que en la membrana basolateral existe un potencial normal de unos **-70** mV (B3). Se produce así en la superficie luminal una fuerza tractora más intensa (**$E_m$ - $E_K$;** v. 32) para la corriente de $K^+$ que en la superficie opuesta, lo que permite su salida en dirección luminal (secreción). Este mecanismo es la cau-



A. Regulación de la concentración extracelular de K+
K+
en la alimentación aprox. 100 mmol/d
K+
Esfuerzo corporal, traumatismo
Hiperpotasemia
Insulina
Adrenalina
Aldosterona
Espacio intracelular [K+] ≈ 150 mmol/l
ATPasa Na+-K+
Espacio extracelular [K+] = 3,5-4,8 mmol/l
K+
Na+
K+
Acidosis
H+
Canales de K+
K+
Excreción de
B. Reabsorción y secreción de K+ en el riñón
LPTP
K+
H2O
K+
K+
K+
?
1 Célula del túbulo proximal
Secreción (con aldosterona)
−20 mV
−70 mV
Na+
K+
K+
K+
3 Célula principal del túbulo de unión y los tubos colectores
K+
Filtrado: 100%
Proximal tardío: 35%
Distal inicial: 10-20%
Orina final: 3-200%
Reabsorción (sin aldosterona)
LPTP
K+
K+
K+
2 Rama gruesa ascendente del asa de Henle
H2O
Cl−
HCO3−
HCO3−
CAII
ATPasa H+/K+
H+
OH− + CO2
H+
Na+
K+
K+
K+
4 Célula distribuidora de tipo A

sa principal del **acoplamiento** entre **la** secreción de **$K^+$ y la** reabsorción de $Na^+$: cuanto más $Na^+$ se reabsorba en las células principales, más $K^+$ se secreta.

Parece que otra causa es que el aumento en la concentración de Na* secundario a la reabsorción reduce la fuerza tractora para el intercambio 3 Na*/$Ca^{2+}$ en la membrana basolateral de la célula con el consiguiente **aumento en la concentración citosólica de calcio.** Este aumento actúa como señal para que los canales de K* *se abran* con mayor frecuencia.

Las **células** distribuidoras de tipo A (B4) no sólo pueden secretar hidrogeniones, sino que también reabsorben $K^+$ de forma activa, para lo cual tienen en su membrana luminal una *ATPasa* $HVK^+$, igual que las células básales gástricas.

Factores **que** influyen **sobre la** excreción de $K^+$ **(C):**

**1.** Un aumento de **la** ingesta **que** aumenta la concentración de $K^+$ en el plasma **y** la célula, favoreciendo la fuerza química tractora que estimula su secreción.

**2. El pH** sanguíneo: **la** alcalosis aumenta la concentración intracelular de $K^+$ **y** la acidosis aguda la disminuye, incluso en las células renales, por lo que modifica la excreción.

En la acidosis crónica dicha concentración aumenta de nuevo por a) la inhibición secundaria a la acidosis de la ATPasa NaVK* que dificulta la reabsorción proximal de Na* y aumenta su presencia en la orina distal (punto 3) y b) la hiperpotasemia resultante provoca la liberación de aldosterona (v. punto 4).

**3.** El aumento en la velocidad del **flujo** urinario a nivel del túbulo conectar y el conducto colector, por ejemplo al aumentar la ingesta de $Na^+$, en la diuresis osmótica o cuando se inhibe la reabsorción de $Na^+$ a nivel proximal por otras causas, hace que se excrete más $K^+$ (v. efecto de determinados diuréticos pierde $K^+$; v. 173). La causa de este fenómeno es que la secreción de $K^+$ queda limitada por la existencia de una concentración luminal de terminada del mismo, por lo que el aumento de volumen/tiempo permite excretar más KVtiempo.

4. La aldosterona produce una *retendón de* $Na^+$con *incremento del volumen extracelular* (v. 184) con un moderado *aumento de la secreción de* $K^+$ (aumenta el pH celular) y de la excreción de $K^+$. La aldosterona aumenta el número de moléculas de ATPasa $Na^+/K^+$, lo que provoca el aumento crónico de la densidad mitocondrial, por ejemplo durante la adaptación al $K^+$.

**Mecanismos** celulares. La mayor reabsorción de $Na^+$ se relaciona con una mayor síntesis de proteínas de transporte (proteínas inducidas por la aldosterona, PIA) (= efecto *mediado por el* ge/roma: empieza aproximadamente 1/2 a 1 hora después de la aplicación o liberación y alcanza el máximo en varias horas). La aldosterona aumenta la reabsorción de Na* despolarizando la membrana luminal de la célula (B3) y aumentando la fuerza tractora para la secreción de K*. Al mismo tiempo se produce un aumento de la conductividad para el K* por el incremento del pH celular y ambos mecanismos contribuyen a aumentar la secreción de K*. Además, se produce un efecto muy rápido (s a min) de la aldosterona *no genómico* sobre la membrana celular, cuya significación fisiológica se ignora.

Cuando se produce una ingesta excesiva de K* durante mucho tiempo, disminuye la conductividad para el mismo del mecanismo excretor **(adaptación al K*).** Incluso en presencia de una función renal reducida, esta adaptación de los tubulos todavía funcionantes permite recuperar el equilibrio del $K^+$. Además, en esta circunstancia el colon puede asumir más de 1/3 parte de la excreción de K*.

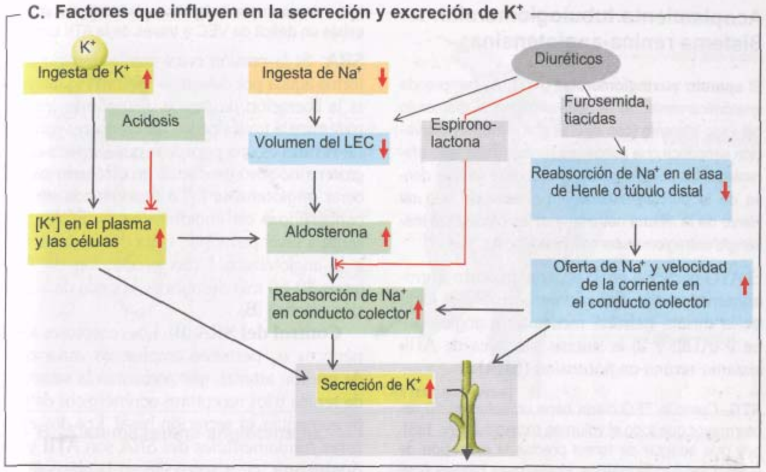
La aldosterona es un mineralcorticoide y se produce en la zona *glomeruíar* de *la corteza suprarrenal* (D y v. 294 y s.). Su principal función es controlar el transporte del $Na^+$ y el $K^+$ en el riñon, el intestino y otros órganos (D). La liberación de aldosterona se estimula por: a) la disminución *del volumen sanguíneo y de la presión arterial* (mediada por la angiotensina II; v. 184) y b) la *hiperpotasemia* (D). La ACTH estimula la síntesis de aldosterona (v. 297, A), mientras que la atriopeptina (PAN) inhibe su liberación (v. 171, A4).

Las concentraciones normales del glucocorticoide cortisol no tienen efecto sobre el receptor de aldosterona, ya que las células diana de la aldosterona disponen de una *lĭβ-hidroxiesteroide-oxidorreducíasa* que lo degradan a cortisona.

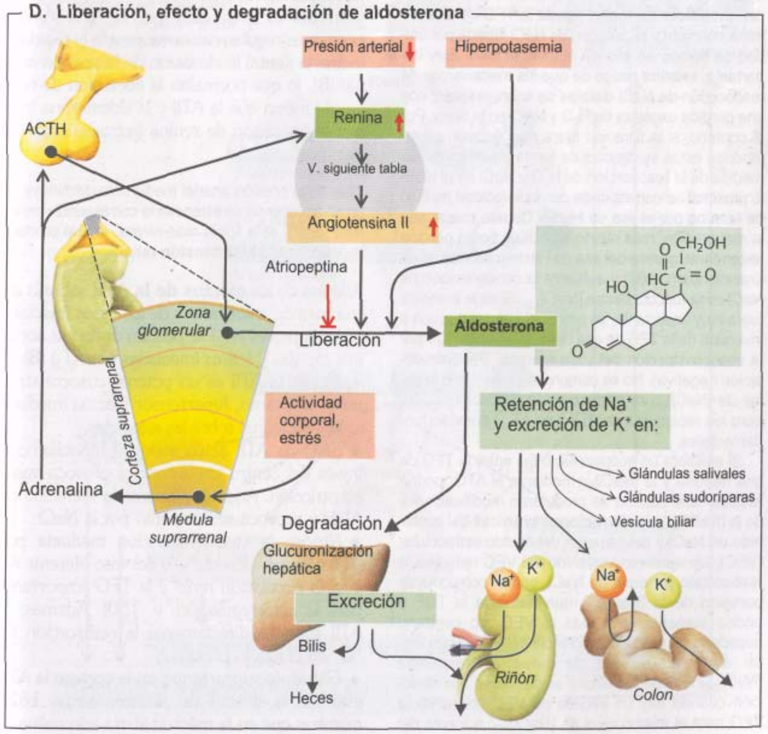
**El hiperaldosteronismo** puede ser *primario* (tumores suprarrenales productores de aldosterona: *síndrome de Conn)* o *secundario* (deficiencia de volumen; v. 184) y se caracteriza por la retención de Na* con aumento del volumen extracelular e hipertensión arterial con pérdida asociada de K* y alcalosis hipopotasémica. En la **insuficiencia suprarrenal** *(enfermedad de Addison)* la deficiencia de aldosterona determina una mayor excreción de Na* con retención de K*, lo que, unido a la falta de glu-

**^rwirtirviiHac amona7a** If) WIHa

## C. Factores que influyen en la secreción y excreción de $K^+$


K⁺
Ingesta de K⁺ ↑
Ingesta de Na⁺ ↓
Diuréticos
Acidosis
Volumen del LEC ↓
Espironolactona
Furosemida, tiacidas
Reabsorción de Na⁺ en el asa de Henle o túbulo distal ↓
[K⁺] en el plasma y las células ↑
Aldosterona ↑
Oferta de Na⁺ y velocidad de la corriente en el conducto colector ↑
Reabsorción de Na⁺ en conducto colector ↑
Secreción de K⁺ ↑

## D. Liberación, efecto y degradación de aldosterona


Presión arterial ↓
Hiperpotasemia
Renina ↑
ACTH
V. siguiente tabla
Angiotensina II ↑
Atriopeptina
CH₂OH
O
HC
C = O
HO
O
Zona glomerular
Liberación
Aldosterona
Corteza suprarrenal
Actividad corporal, estrés
Retención de Na⁺ y excreción de K⁺ en:
Glándulas salivales
Glándulas sudoríparas
Vesícula biliar
Adrenalina
Médula suprarrenal
Degradación
Glucuronización hepática
Excreción
Na⁺
K⁺
Na⁺
K⁺
Bilis
Heces
Riñón
Colon

## Acoplamiento tubuloglomerular. Sistema renina-angiotensina

El aparato yuxtaglomerular (AYG; A) comprende anatómicamente: a) la zona próxima al glomérulo del vaso *aferente* (con células granulares de inervación simpática que contienen renina) y del vaso eferente; b) las denominadas *células de la mácula densa* de la porción ascendente gruesa del asa de *Henle* de la misma nefrona, y c) las células del mesangio extraglomerular (almohadilla; A).

El AYG participa en 1) el acopiamiento *(retroaHmentación) tubuloglomerular (RTG) loca! Ae* la misma nefrona mediante la angiotensina II (ATII), y 2) Ia síntesis sistémica de ATII: sistema renina-angiotensina **(SRA).**

RTG. Como la TFG diaria tiene un volumen 10 veces mayor que todo el volumen extracelular (v. 168), hay que adaptar de forma precisa la excreción de agua y sal con la ingesta. Numerosas causas pueden modificar de forma aguda la TFG de una nefrona concreta y la cantidad de NaCl filtrada por unidad de tiempo en ella. Si el cambio fuera muy importante, existiría riesgo de que los mecanismos de reabsorción de NaCl distales se sobrepasaran, con una pérdida excesiva de $H_2O$ y NaCl en la orina. Por el contarío, si la filtración fuera muy escasa, se retendrían estas sustancias de forma injustificada. La medida de la reabsorción de $H_2O$ y NaCl en el túbulo proximal se corresponde con la velocidad de flujo de la orina por el asa de Henle. Cuanto menor sea la reabsorción, más rápido es el flujo por la porción ascendente gruesa del asa de Henle y la orina se diluye menos (v. 162) y aumenta la concentración de NaCl en la mácula densa [NaCl]MD. Si este aumento fuera muy importante, se produciría una reducción e inversión de la TFG de esa nefrona en unos 10 s por la vasoconstricción del vaso aferente (retroalimentación negativa). No se comprende bien cómo la señal de $[NaCl]_{MD}$ se traduce en la vasoconstricción, pero los *receptores de ATII* (tipo $AT_{1A}$) parecen fundamentales.

Si existiera un acoplamiento fijo entre la TFG de una nefrona y la $[NaCl]_{MD}$ mediante el ATG, podría resultar fatal cuando se produjeran modificaciones de la $[NaCl]_{MD}$ por alteraciones crónicas del contenido en NaCl y del volumen del líquido extracelular (VEC). Un aumento sostenido del VEC reduciría la reabsorción proximal de NaCl, con el consiguiente aumento de la $[NaCl]_{MD}$, que reduciría la TGF y podría aumentar aún más el VEC. Lo contrario sucedería en caso de deficiencia del VEC. Para evitar estas situaciones, la *curva de respuesta* $[NaCl]_{UD}$*/TFG* de la nefrona *se* desvía en una dirección cuando hay un exceso de VEC (aumenta la TFG para el mismo nivel de $[NaCl]_{MD}$) a través del NO, mientras que lo hace en la contraria cuando l existe un déficit de VEC a través de la ATM local.

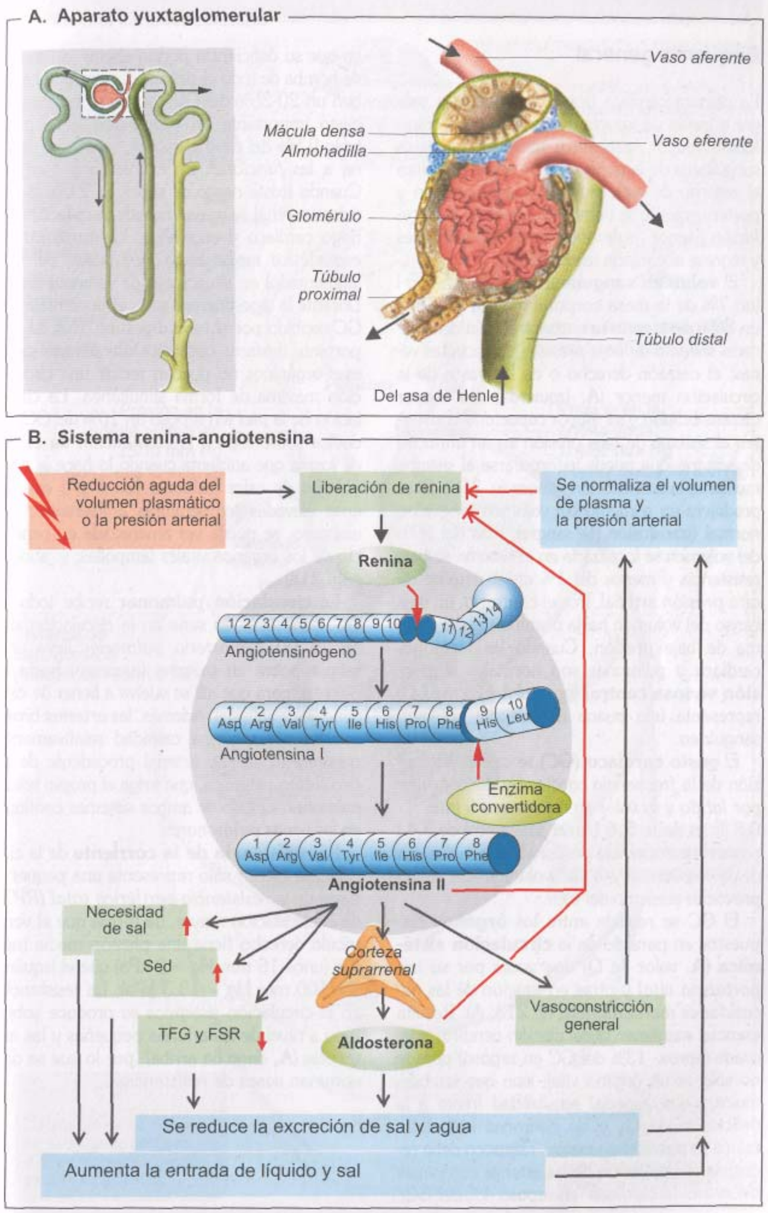
**SRA. Si** la presión renal media disminuye de forma aguda por debajo ***de*** 90 mm **Hg,** aumenta la liberación de renina **y** su concentración sistémica a través ***de*** los barosensores renales, La **renina** es una peptidasa que degrada el angiotensinógeno producido en el hígado para Iiberar angiotensina /. La denominada enzima conuertidora *de angiotensina* (= ECA), presenté a nivel pulmonar, quita dos aminoácidos a la angiotensina 1 con producción de **ATII** (unos 30-60 min después de la caída de la presión arterial) **(B).**

Control del SRA (B). Los receptores adrenérgicos ($X_1$ permiten ampliar las variaciones de presión arterial, que aumentan la secreción de renina y los receptores adrenérgicos de tipo! pj aumentan su secreción basal. Los dos *efectores fundamentales del SRA* son **ATII y aldosterona**, cuya secreción en la glándula suprarrenal es estimulada por la ATII. Ambas hormonas regulan de forma directa (y rápida) o indirecta (lenta) la elevación de la presión arterial (B), lo que normaliza **la** liberación de renina, de forma que la ATII **y** la aldosterona inhiben **la** liberación de renina (retroalimentación negativa).

Cuando la presión arterial media sólo disminuye en *un* riñon (cuando se estenosa la correspondiente arteria renal), éste libera más renina, lo que produce la denominada hipertensión renal.

Además de los efectos de **la ATII** sobre la estructura del miocardio y de los vasos (mediada por receptores $AT_2$) se pueden distinguir acciones rápidas y *lentas* (mediadas por ATj) (B): » Vasos: la ATIl es un potente uasoconsíric-íor y, por tanto, *hipertensor* y actúa (mediante la endotelina) sobre las arteriolas. » SNC: la ATII actúa sobre el hipotálamo a través del centro circulatorio y provoca vasoconstricción. Además aumenta la secreción de ADH y provoca sed y apetito por la NaCl. *Φ Riñon:* Ia vasoconstricción mediada por ATII del vaso aferente y/o del vaso eferente regula la circulación renal y la TFG (importante para la autorregulación; v. 150). Además, la ATII estimula directamente la reabsorción de $Na^+$ en el túbulo proximal. » *Glándula suprarrenal: en* la *corteza* la ATII estimula la síntesis de aldosterona (v. 182), mientras que en la *médula* libera adrenalina.

Tabla 7.19 Sistema renina-angiotensina


A. Aparato yuxtaglomerular

B. Sistema renina-angiotensina

Vaso aferente
Mácula densa
Almohadilla
Vaso eferente
Glomérulo
Túbulo proximal
Túbulo distal
Del asa de Henle
Reducción aguda del volumen plasmático o la presión arterial
Liberación de renina
Se normaliza el volumen de plasma y la presión arterial
Renina
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Angiotensinógeno
1 Asp 2 Arg 3 Val 4 Tyr 5 Ile 6 His 7 Pro 8 Phe 9 His 10 Leu
Angiotensina I
Enzima convertidora
1 Asp 2 Arg 3 Val 4 Tyr 5 Ile 6 His 7 Pro 8 Phe
Angiotensina II
Necesidad de sal
Sed
Corteza suprarrenal
TFG y FSR
Aldosterona
Vasoconstricción general
Se reduce la excreción de sal y agua
Aumenta la entrada de líquido y sal

# Corazón y circulación

## Esquema general

La cámara cardíaca izquierda bombea la sangre a través de los vasos arteriales de la circulación mayor (sistémica,) hacia los capilares sanguíneos de la periferia. Las venas permiten el retorno de esta sangre hacia el corazón y posteriormente se bombea a través de la circulación *menor (pulmonar)* hacia los pulmones y regresa al corazón izquierdo (A).

El **volumen** sanguíneo total es 4,5-5,5 1 (un 7% de la masa corporal magra; (v. 88) y un 80% del mismo se encuentra en el denomi••edo sistema de baja presión, es decir, las venas, el corazón derecho o en los vasos de la circulación menor (A, izquierda). Su mayor *distensibilidad* y su mayor capacidad convierten al sistema de baja presión en un *almacén de sangre,* que puede incorporarse al sistema mediante la constricción venosa (v. 218). Si se produjera un aumento del volumen sanguíneo normal (transfusión de sangre), más del 99% del volumen se localizaría en el sistema de baja resistencia y menos del 1% en el sistema de *alta presión* arterial. Por el contrario, un descenso del volumen haría disminuir el del sistema de baja presión. Cuando las funciones cardíaca y pulmonar son normales la **presión** venosa central (normal 4-12 cm $H_2O$) representa una buena medida del volumen sanguíneo.

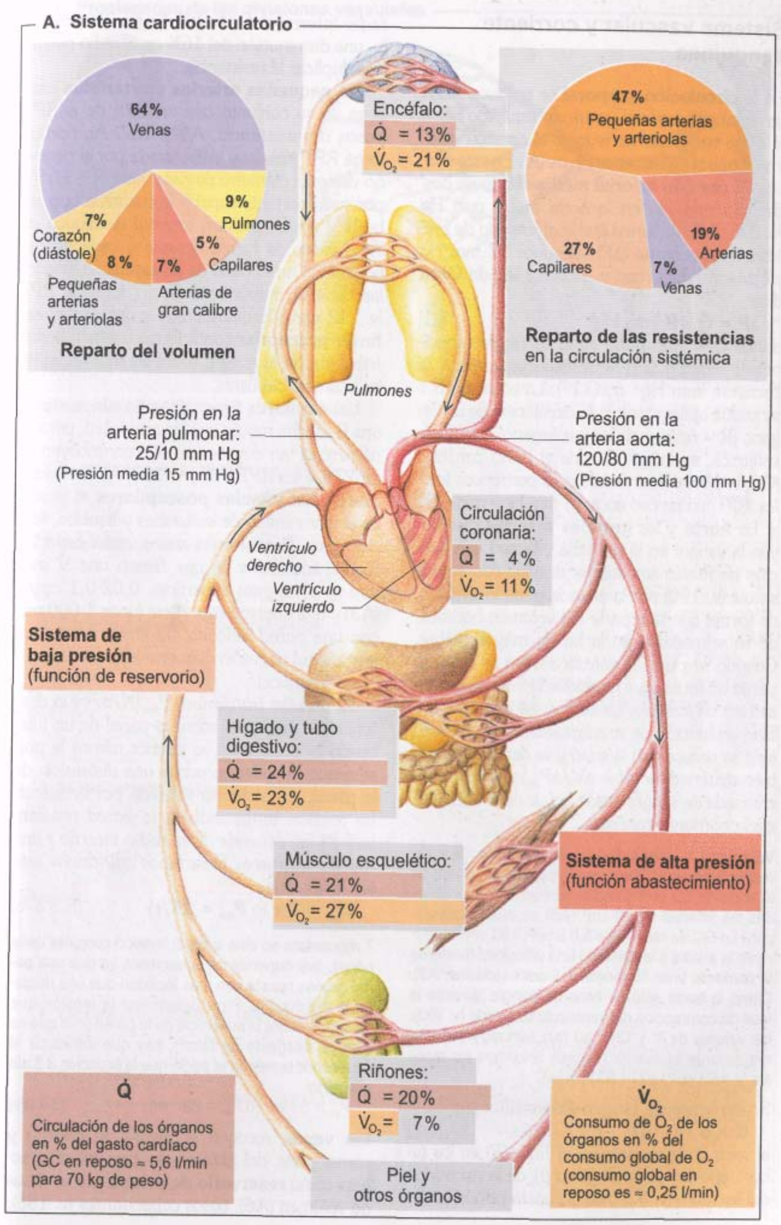
El gasto **cardíaco (GC)** se calcula en función de la *frecuencia cardíaca* y del *volumen por latido* y su valor en reposo es 70 [mirr$^1$] · 0,8 [1], es decir, 5,6 1/min (una media de 3,41 por m$^2$ de superficie corporal). Los aumentos de la frecuencia y/o del volumen por latido provocan aumento del GC.

El GC se reparte entre los órganos dispuestos en paralelo de la circulación sisté**mica** (A, valor de Q) una veces por su importancia *vital* y otras en función de las necesidades momentáneas (v. 213, A). Resulta esencial mantener la circulación cerebral adecuada (aprox. 13% del GC en reposo) porque no sólo es un órgano vital, sino que también muestra una especial sensibilidad frente a la deficiencia de $O_2$ y las neuronas lesionadas nunca se pueden *regenerar.* Tampoco debe reducirse la circulación de, las arterias coronarias del *músculo cardíaco* (en reposo 4% del GC), ya que su deficiencia podría alterar la función de bomba de todo el sistema. Los riñones reciben un 20-25% del GC, lo que representa un gasto importante en proporción a su peso (sólo 0,5% del peso corporal), ya que se destina a las *funciones de excreción* y *control.* Cuando existe riesgo de shock (v. 218), la circulación renal se ve amenazada para facilitar el riego cardíaco y encefálico. La musculatura *esquelética* recibe hasta 3/4 partes del GC (aumentado) en situaciones de esfuerzo físico. Durante la digestión aumenta el porcentaje del GC recibido por el tubo digesíiuo. Resulta importante destacar que estos dos últimos sistemas orgánicos no pueden recibir una circulación máxima de forma simultánea. La circulación de la *piel* (en reposo un 10% del GC) se dedica sobre todo a la eliminación de calor, de forma que aumenta cuando lo hace la producción de calor (esfuerzo físico) y/o existen unas elevadas temperaturas ambientales; sin embargo, se puede ver amenazada en beneficio de los órganos vitales (ampollas; v. shock, pág. 218).

La circulación pulmonar recibe todo el GC, conectado en serie en la circulación sistémica (A). La *arteria pulmonar* lleva una sangre pobre en oxígeno («venosa») hacia el pulmón, para que allí se vuelva a llenar de oxígeno («arterializar»). Además, las arterias bronquiales aportan una cantidad relativamente pequeña de sangre arterial procedente de la circulación sistémica, que irriga el propio tejido pulmonar. El flujo de ambos sistemas confluye en las uenas pulmonares.

La resistencia de **la** corriente de la circulación menor sólo representa una pequeña parte de la resistencia *periférica total (RPT)* de la circulación mayor, de forma que el ventrículo derecho tiene una presión media menor (unos 15 mm Hg = 2 kPa) que el izquierdo (100 mm Hg = 13,3 kPa). La resistencia en la circulación sistémica se produce sobre todo a nivel de las arterias pequeñas y las arteriolas (A, derecha arriba), por lo que se denominan uasos de resistencia.

**A. Sistema cardiocirculatorio**



64 %
Venas
7%
Corazón
(diástole)
8 %
Pequeñas
arterias
y arteriolas
7%
Arterias de
gran calibre
5%
Capilares
9%
Pulmones
Reparto del volumen
Encéfalo:
Q̇ = 13%
V̇O₂ = 21%
47 %
Pequeñas arterias
y arteriolas
27 %
Capilares
7%
Venas
19%
Arterias
Reparto de las resistencias
en la circulación sistémica
Pulmones
Presión en la
arteria pulmonar:
25/10 mm Hg
(Presión media 15 mm Hg)
Presión en la
arteria aorta:
120/80 mm Hg
(Presión media 100 mm Hg)
Ventrículo
derecho
Ventrículo
izquierdo
Circulación
coronaria:
Q̇ = 4%
V̇O₂ = 11%
Sistema de
baja presión
(función de reservorio)
Hígado y tubo
digestivo:
Q̇ = 24%
V̇O₂ = 23%
Músculo esquelético:
Q̇ = 21%
V̇O₂ = 27%
Sistema de alta presión
(función abastecimiento)
Riñones:
Q̇ = 20%
V̇O₂ = 7%
Q̇
Circulación de los órganos
en % del gasto cardíaco
(GC en reposo ≈ 5,6 l/min
para 70 kg de peso)
Piel y
otros órganos
V̇O₂
Consumo de O₂ de los
órganos en % del
consumo global de O₂
(consumo global en
reposo es ≈ 0,25 l/min)

## Sistema vascular y corriente sanguínea

En la circulación **corporal** *se* produce salida de la sangre desde **el** ventrículo izquierdo hacia la aorta con posterior regreso al corazón derecho **a** través de **las** uenas cauas (A). En este proceso la **presión** arterial media disminuye desde 100 mm Hg en la aorta a 2-4 mm Hg (v. 206, A2), de forma que la *diferencia de presión arteriovenosa* (ΔP) vale unos 97 mm Hg (circulación pulmonar; v. 122). La **ley** de **Ohm** dice:

$$AP = Q\text{-}R(\text{mmHg}) \qquad [8.1]$$

donde Q = intensidad *de Ia corriente* sanguínea (1 · mirr$^1$) y R = resistencia frente a la corriente (mm Hg · min · I$^{"1}$). La ecuación 8.1 se puede aplicar tanto a la circulación de un órgano (R = resistencia de ese órgano) como a la sistémica, en la que Q seria el gasto *cardíaco* (GC; v. 186) y R las resistencias *periféricas totales* (RPT; en reposo unos 18 mm Hg · min · I$^{'1}$).

La aorta y las grandes arterias distribuyen la sangre en la periferia y tienen una /unción de *fuelle:* su pared se distiende durante la sístole (v. 190) por la elevada presión sistólica, de forma que una parte del volumen bombeado se «almacena» en la luz de mayor calibre. Cuando se cierra la válvula aórtica se relaja la pared de forma que mantiene el flujo de sangre incluso en diastole. La aorta y las arterias cambian en función de su adaptabilidad al volumen (que se reduce con la edad y se denomina también disfensibi/idad = AV/AP$_{tm}$) y la salida escalonada de sangre desde la raíz de la aorta hacia la corriente continua.

**Velocidad *e* intensidad de Ia corriente (V y Q,** respectivamente). Para una superficie cuadrada de Ia aorta de 5,3 cm$^2$ y una superficie conjunta de todas las arterias de 20 cm$^2$ (A5) se puede calcular para un GC en reposo de 5,6 l/min (= 93 cm$^3$/s) (durante Ia sístole y Ia diastole) una *velocidad media de Ia corriente Vüe* 18 (aorta) y 5 cm/s (arterias; A3). Como Ia aorta sólo se llena de sangre durante Ia fase de contracción del ventrículo izquierdo (v. 190), los valores de V y Q en su raíz son muy superiores durante Ia misma (valores máximos en reposo: V = 95 cm/s y Q= 500 cm$^3$/s).

Según la ley de Hagen-Poiseuille:

$$R = 8 \cdot 1 \cdot \eta/(\pi \cdot r^4) \qquad [8.2]$$

el valor de la resistencia a/ *flujo (R)* en los tubos depende de su *longitud (I),* de la viscosidad del líquido η (v. 92) y de la cuarta potencia *del radio interno del tubo* (r$^4$). Según esta fórmula, una disminución del 16% en el radio permitiría duplicar la resistencia.

**Las pequeñas** arterias y arteriolas justifican en su conjunto casi un 50% de la RPT (uasos de resistencia, **Al** y 187, A), porque dicha RPT está muy influenciada por el pequeño valor del diámetro de cada vaso (R - 1/r$^4$) y por su importante superficie cuadrada conjunta (R - r$^2$). La presión arteria/ disminuye en estos vasos de forma abrupta y cada pequeño cambio en el radio de las arterias o arteriolas tiene un importante efecto sobre la RPT (v. 212 y ss.). El diámetro de los vasos y el esfínter precapilar condicionan también la distribución de *Ia sangre* sobre las superficies de intercambio capilares.

Los **capilares** tienen un radio aún menor (y una R mucho mayor que las arteriolas), pero su número es tan elevado que sólo contribuyen en un 27% a las RPT (Al y v. 187, A). En los capilares y las vénulas poscapilares se produce el intercambio de sustancias y líquidos, función para la cual estos vasos están especialmente adecuados ya que tienen una V muy baja (por su gran superficie; 0,02-0,1 cm/s) (A3) y una enorme *superficie* (unos 1.000 m$^2$) con una pared *delgada.* También resulta importante el pequeño diámetro interno de estos vasos *(Laplace).*

La presión *transmural* P$_{tm}$ [N/m$^2$] y la diferencia de presiones sobre la pared de un tubo hueco (= presión en su interior menos la presión que lo rodea) provoca una distensión de la pared, que debe ser tolerada por la misma. La tensión tangencia/ de *la pared* resultante T [N/m] depende de su radio *interno* r [m]: **ley** de **Laplace.** Para tubos cilindricos esta ley se enuncia:

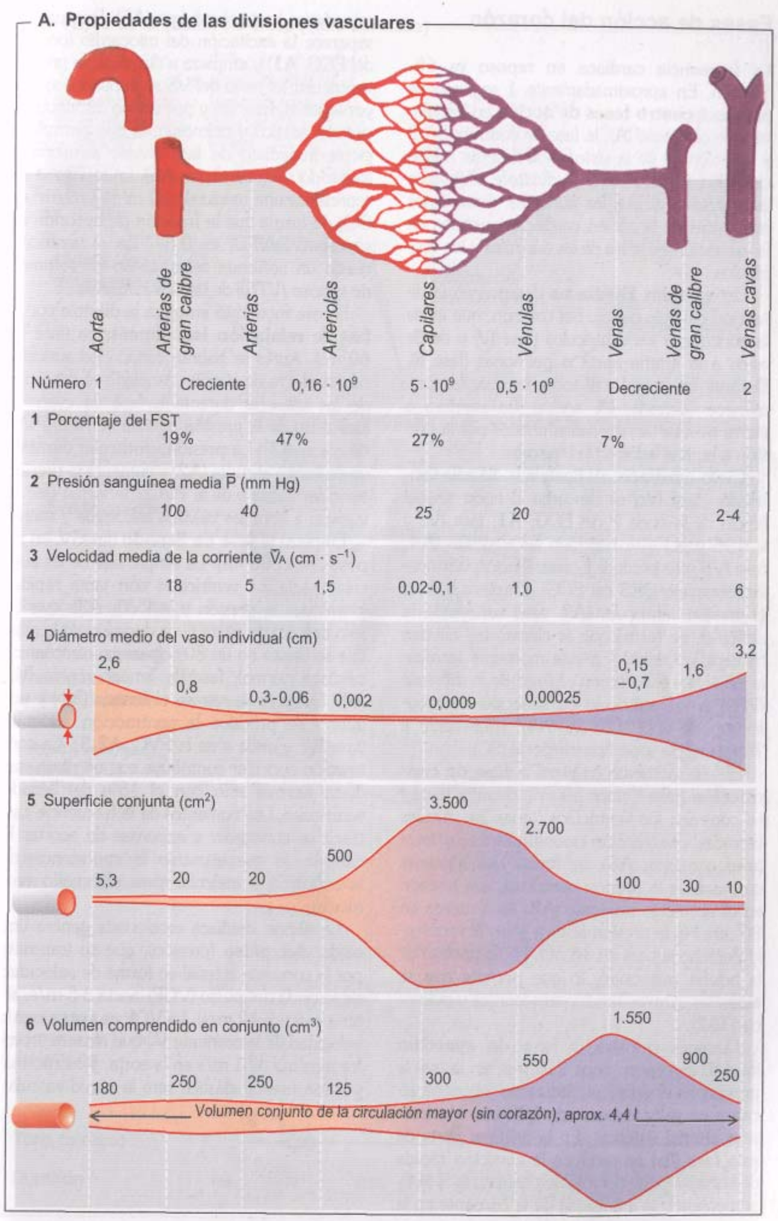
$$\mathbf{P_{ta} = T/r}\ (\text{o}\ \mathbf{P_{tm} = 2T/r}) \qquad [\mathbf{8.3}\ \text{a/b}]$$

T representa en este caso Ia tensión conjunta de Ia pared, que depende de su espesor, ya que una pared gruesa resiste con más facilidad que una delgada Ia misma P$_{tm}$. Para determinar Ia tensión que se ejerce sobre Ia superficie de Ia pared (o Io que es igual el desgaste en N/m$^2$), hay que introducir el espesor de Ia misma *v/,* por Io que Ia ecuación 8.3 a/b quedaría:

$$P_{lm} = S \cdot w/r\ (\text{o}\ P_{tm} = 2S \cdot w/r) \qquad [8.4\ \text{a/b}]$$

Las **venas** recogen la sangre de retorno y como parte del sistema de baja presión actúan como reservorio de sangre por su elevado volumen (A6): uasos capacitantes (v. 186).

A. Propiedades de las divisiones vasculares


Aorta
Arterias de gran calibre
Arterias
Arteriolas
Capilares
Vénulas
Venas
Venas de gran calibre
Venas cavas
Número 1
Creciente
0,16 · 10⁹
5 · 10⁹
0,5 · 10⁹
Decreciente
2
1 Porcentaje del FST
19%
47%
27%
7%
2 Presión sanguínea media P̄ (mm Hg)
100
40
25
20
2-4
3 Velocidad media de la corriente V̄A (cm · s⁻¹)
18
5
1,5
0,02-0,1
1,0
6
4 Diámetro medio del vaso individual (cm)
2,6
0,8
0,3-0,06
0,002
0,0009
0,00025
0,15 –0,7
1,6
3,2
5 Superficie conjunta (cm²)
5,3
20
20
500
3.500
2.700
100
30
10
6 Volumen comprendido en conjunto (cm³)
180
250
250
125
300
550
1.550
900
250
Volumen conjunto de la circulación mayor (sin corazón), aprox. 4,4 l

## Fases de acción del corazón

*La* frecuencia cardiaca en reposo es 60-80/min. En aproximadamente 1 segundo se producen **cuatro fases** de **acción** en los ventrículos cardíacos (A), la fase de contracción (I) y eyección (II) de la *sístole* y la fase de relajación (III) y llenado (IV) de la *diastole,* al final de la cual se contraen las aurículas. Estas fases mecánicas de la acción cardíaca dependen de Ia excitación eléctrica de las aurículas y los ventrículos.

**Las válvulas** cardíacas determinan la dirección del flujo dentro del corazón, que es de la aurículas a **los** ventrículos (fase IV) **y** desde éstos a la arteria aorta o pulmonar (fase **II).** Durante las fases **I y III** todas las válvulas permanecen cerradas (A, arriba). La apertura o cierre valvular vienen determinados por la presión a ambos lados de las mismas.

Ciclo cardíaco. Al final de la diastole ventricular (fase IVc) se descarga el nodo sinusal (inicio de la onda P del ECG; Al, fase IVc y v. 196 y ss.) y se contraen las aurículas (A4, fase IVc) y se produce la estimulación ventricular (complejo QRS del ECG). Empieza a subir la presión ventricular (A2, azul) superando la auricular, de forma que se cierran las válvulas tricúspide y mitral. En este momento termina la diastole y el *volumen al final de Ia diastole* (VFD) en el ventrículo en situación de reposo supone unos 120 ml (A4), equivalente a 70 ml/m$^2$ de superficie corporal (SC).

**En** ese momento empieza la **fase** de contracción (fase I, unos 50 ms), durante la cuaj se contraen los ventrículos (todas las válvulas cerradas: contracción ¡souofumétrica: *primer tono cardíaco;* A6), de forma que aumenta con rapidez la presión ventricular. La presión en el ventrículo izquierdo (A2, azul) supera en 80 mm Hg la presión aórtica (y en el ventrículo derecho supera en 10 mm Hg la presión de la arteria pulmonar), lo que permite que se abran las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) (A2).

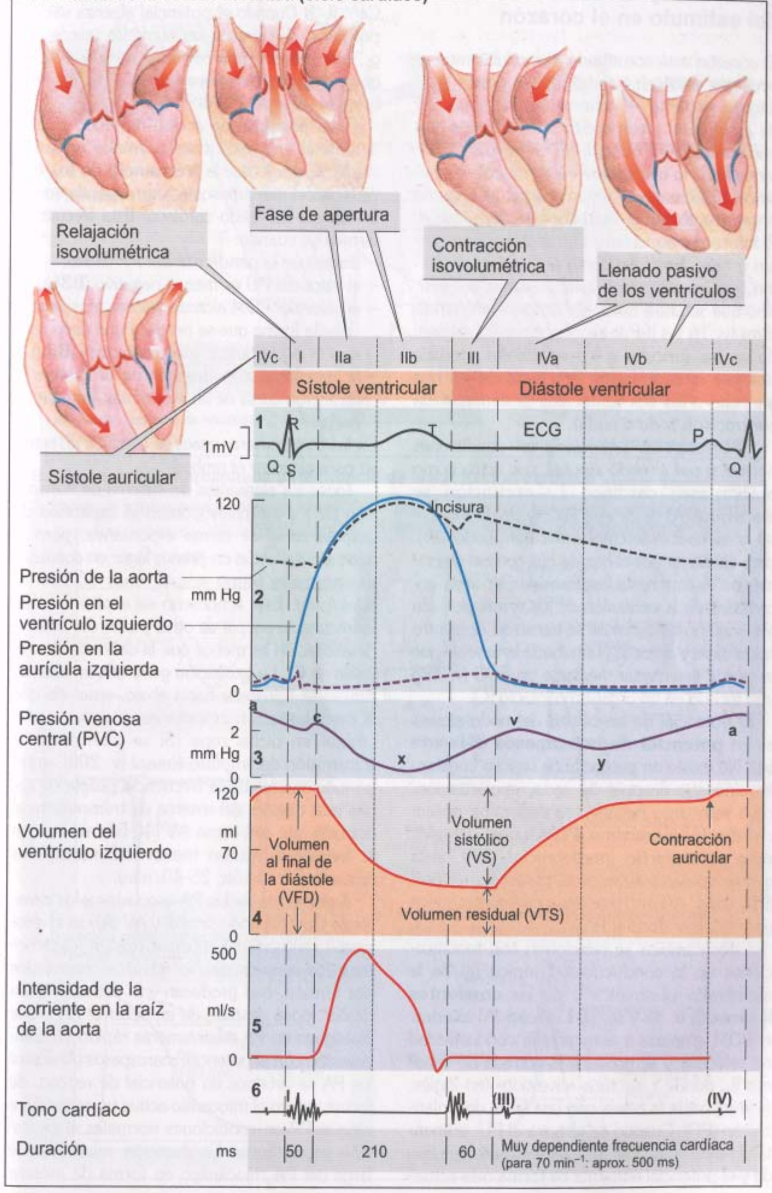
Después empieza la **fase** de eyección (fase II, en reposo unos 210 ms), en la que la presión en el ventrículo izquierdo y la aorta alcanza un valor máximo de 120 mm Hg (presión arterial sistólica). En la primera parte de esta fase (Ha) se produce la eyección rápida de la mayor parte del volumen sistólico (VS) (A4), aumentando Ia intensidad de la corriente en la raíz aórtica hasta el máximo (A5). Después desaparece la excitación del miocardio (onda T del ECG, Al) y empieza a disminuir la presión ventricular (el resto del VS se expulsa con mayor lentitud, fase Hb) y por último disminuye la presión aórtica y pulmonar, lo que permite el cierre inmediato de las válvulas semilunares (segundo tono cardíaco; A6). En reposo el VS representa una media de 80 mi (47 ml/m$^2$ de SC), de forma que la *fracción de eyección* en reposo (VS/VFD) es 0,67. En el ventrículo queda un *volumen tetesistólico* I= *volumen de reposo (VTS)]* de unos 40 ml (A4).

En ese momento empieza la diastole con Ia fase de relajación isovolumétrica (fase III, 60 ms). Antes se habrán llenado las aurículas por el efecto de succión asociado al descenso de las *válvulas* durante la fase de eyección (descenso de la *presión venosa central* (PVC) de c a *x;* A3). La presión ventricular disminuye de forma abrupta (A2) y aumenta la presión auricular (onda *v* de la PVC), de forma que se vuelven a abrir las válvulas tricúspide y mitral.

Empieza la **fase** de llenado (fase IV, en reposo unos 500 **ms).** La sangre sale de las aurículas hacia los ventrículos con tanta rapidez (disminuye la presión **y .la** PVC; A3), que en sólo una cuarta parte de la duración de la diastole se llenan en un 80% (para una frecuencia cardíaca normal; fase de llenado rápido IVa; **A4).** Después se retrasa el llenado (FVb) **y** por último se produce la contracción auricular (fase IVc **y** onda **α** de la PVC; **A2,3).** La contracción auricular contribuye con un ritmo cardíaco normal sólo con el 15% del llenado ventricular. Los aumentos de la frecuencia cardíaca se consiguen a expensas de acortar la diastole, Io que aumenta la importancia de la contracción auricular para el llenado ventricular.

La acción cardíaca escalonada genera una onda del **pulso** (presión), que se transmite por la corriente arterial en forma de *velocidad de Ia onda del pulso* (VOP) (aorta 3-5 m/s, arteria radial 5-12 m/s). La VOP es mayor que la velocidad de la corriente V, que alcanza un valor máximo de 1 m/s en la aorta, y cuanto mayor sea menos elástica será la pared vascular.

A. Fases de la acción cardíaca (ciclo cardíaco)


Relajación isovolumétrica
Fase de apertura
Contracción isovolumétrica
Llenado pasivo de los ventrículos
Sístole auricular
IVc
I
IIa
IIb
III
IVa
IVb
IVc
Sístole ventricular
Diástole ventricular
1
1 mV
R
Q
S
T
ECG
P
Q
120
Incisura
Presión de la aorta
mm Hg
2
Presión en el ventrículo izquierdo
Presión en la aurícula izquierda
0
a
c
v
Presión venosa central (PVC)
2
mm Hg
3
x
y
a
0
120
Volumen del ventrículo izquierdo
ml
70
Volumen al final de la diástole (VFD)
Volumen sistólico (VS)
Contracción auricular
Volumen residual (VTS)
4
0
500
Intensidad de la corriente en la raíz de la aorta
ml/s
5
0
6
Tono cardíaco
(III)
(IV)
Duración
ms
50
210
60
Muy dependiente frecuencia cardíaca (para 70 min$^{-1}$: aprox. 500 ms)

## Formación y transmisión del estímulo en el corazón

El corazón está constituido por células musculares que elaboran y transmiten impulsos excitatorios *(sistema de generación* y *conducción de estímulos)* y responden a los mismos con una contracción *(trabajo del miocardio).* A diferencia de lo que sucede en el músculo esquelético, el estímulo se origina dentro del mismo órgano: autorritmo o autonomía del corazón. El miocardio auricular y ventricular se comportan a nivel funcional como un sincitio, de forma que las células no están aisladas entre si, sino que se unen mediante uniones *en hendidura* (v. 16 y s.). Por eso, un estímulo originado en las aurículas o los ventrículos produce siempre la contracción completa de las dos aurículas o los dos ventrículos (la denominada contracción todo o nada).

El corazón es estimulado en condiciones normales por el nodo *sinusal,* que actúa como **marcapasos cardíaco.** La excitación **se** transmite (A) desde este nodo a las dos aurículas y al nodo auricu/ouenírícu/ar (nodo AV), para continuar por el *haz de His* con sus dos ramas de Tawara hasta las *fibras de Purkinje,* encargadas de la excitación de los ventrículos. En estos últimos el estímulo se transmite de dentro hacia fuera y desde la punta hacia la base, lo que se puede determinar mediante un ECG (v. 196 y s.) incluso en un organismo intacto (C).

**El** potencial de las células del nodo sinusal es un potencial de **marcapasos** (Bl, arriba). No existe un potencial de reposo constante, sino que después de cada repolarización, cuyo valor más negativo se denomina *potencial diastólico máximo* (PDM, unos -70 mV), sigue aumentando (prepotencia/, *PP)* hasta que se vuelve a alcanzar el *potencial umbral* (PU, unos -40 mV) y se desencadena un nuevo *potencial de acción* (PA).

Estos cambios se relacionan con modificaciones en la conductividad iónica *(g)* de la membrana plasmática y de las corrientes iónicas (I; v. 32 y ss.) (Bl, abajo). Al alcanzar el PDM empieza a aumentadla conductividad no selectiva y se produce la entrada de cationes [$I_1$, donde f significa «divertido» (en inglés, *funny)}* hacia la célula con una lenta despolarización (PP). Cuando se alcanza el PU, aumenta el valor de $g_{Ca}$ de forma relativamente rápida y el potencial aumenta de forma más acusada por la mayor intensidad de la corriente de $Ca^{2+}$ ($I_{Ca}$). Cuando el potencial alcanza valores positivos, se produce un aumento intenso de $g_K$, que provoca una corriente de salida de $I_K$, que repolariza de nuevo la célula marcapasos hasta el valor del PDM.

Cada potencial de acción del nodo sinusal determina en condiciones normales un latido cardíaco, por lo que la frecuencia de **los impulsos** del marcapasos se corresponde con la frecuencia del latido cardíaco. Esta frecuencia disminuye cuando:

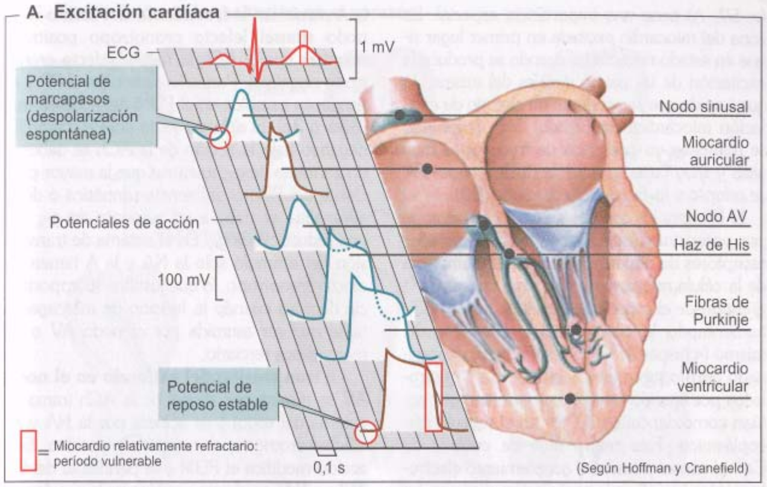
- disminuye la *pendiente del PP* (B3a),
- el valor del PU es menos negativo (B3b),
- el valor del PDM alcanza valores más negativos, de forma que se produce una despolarización espontánea «más profunda» (B3c) o
- la repo/arización después de un potencial de acción cursa de un modo más lento (aplanada).

En los tres primeros casos se produce un retraso para alcanzar el umbral.

Todos los elementos del sistema de transmisión de los estímulos poseen la capacidad de despolarizarse de forma espontánea, pero el nodo sinusal actúa en primer lugar en condiciones normales (ritmo sinusal: unos 60-100 Iatidos/min). Este fenómeno se explica porque la frecuencia propia de otras partes del sistema de excitación es menor que la del nodo sinusal (tabla en C). La excitación generada en el nodo sinusal se transmite hacia abajo, antes de que la despolarización espontánea alcance el valor umbral en dicha zona. Si se interrumpe la transmisión del impulso sinusal (v. 200), entra en funcionamiento la frecuencia propia de zonas más distales del sistema de transmisión: el corazón late con ritmo AV (40-55/min) o con la frecuencia incluso menor del marcapasos terciario (ventricular, 25-40/min).

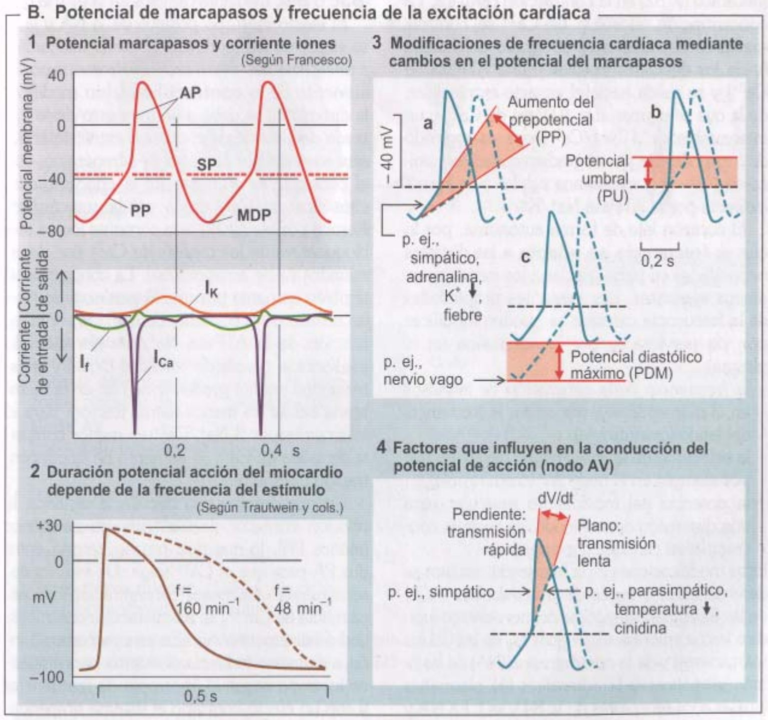
A diferencia de los PA asociados a los canales de $Ca^{2+}$ del nodo sinusal y AV (A), en el miocardio ventricular y auricular existen los denominados canales *de* IVa$^+$ rápidos controlados por tensión, que producen una entrada rápida de $Na^+$ poco después de empezar el PA y que consiguen un PA relativamente rápido en comparación con el potencial marcapasos (A). Entre los PA se produce un potencial de reposo, de forma que en el miocardio activo no se produce ningún PP en condiciones normales ni excitación espontánea. La duración relativamente larga del PA miocárdico en forma de *meseta*

### A. Excitación cardíaca


ECG
1 mV
Potencial de marcapasos (despolarización espontánea)
Potenciales de acción
100 mV
Potencial de reposo estable
= Miocardio relativamente refractario: período vulnerable
0,1 s
Nodo sinusal
Miocardio auricular
Nodo AV
Haz de His
Fibras de Purkinje
Miocardio ventricular

(Según Hoffman y Cranefield)

### B. Potencial de marcapasos y frecuencia de la excitación cardíaca



(Según Francesco)

(Según Trautwein y cols.)

(v. 59, A) tiene una importancia especial. La zona del miocardio excitada en primer lugar sigue en estado refractario, cuando se produce la excitación de las partes distales del mismo, lo que impide que se produzca un circuito de excitación miocárdica *(reentrada).* Este fenómeno se mantiene en presencia de frecuencias muy altas y muy bajas, porque la *duración del PA se adapta a la frecuencia cardíaca* (B2).

El PA abre los cana/es de $Ca^{2+}$ *controlados por potencial* (asociados con los denominados receptores de dihidropiridina) de la membrana de la célula miocárdica, de forma que el $Ca^{2+}$ entre desde el espacio extracelular (v. 63, B3), aumentando la concentración citosólica del mismo («chispa» de $Ca^{2+}$); este efecto, denominado *gatillo,* abre los canales de $Ca^{2+}$ controlados por ligando sensibles a rianodina que actúan como depósito de $Ca^{2+}$ en el retículo sarcoplásmico. Este nuevo flujo de entrada de $Ca^{2+}$ al citosol permite el acoplamiento electromecánico (v. 62) en la contracción cardiaca. La concentración citosólica de $Ca^{2+}$ se controla mediante el transporte retrógrado del mismo hacia los depósitos (mediante una ATPasa de $Ca^{2+}$) y su salida hacia el espacio extracelular, de la que se ocupan una ATPasa de $Ca^{2+}$ y un intercambiador 3 $NaYCa^{2+}$, que es regulado de forma directa por el gradiente electroquímico de $Na^+$ en la membrana celular y de forma indirecta por la ATPasa $Na^+/K^+$.

El corazón late de forma autónoma, por lo que su **frecuencia se** adapta a las distintas necesidades en parte gracias a los neruios cardíacos *eferentes.* Las siguientes propiedades de la frecuencia cardíaca se pueden modificar por vía nerviosa (y por la adrenalina en el plasma):

- la *frecuencia* de la generación de impulsos en el marcapasos y, por tanto, la frecuencia del latido (cronotropía),
- la *velocidad de Ia transmisión del estímulo, por* ejemplo en el nodo AV (dromotropía),
- la potencia del movimiento muscular para una distensión determinada, es decir, la con tractilidad cardíaca (inotropía).

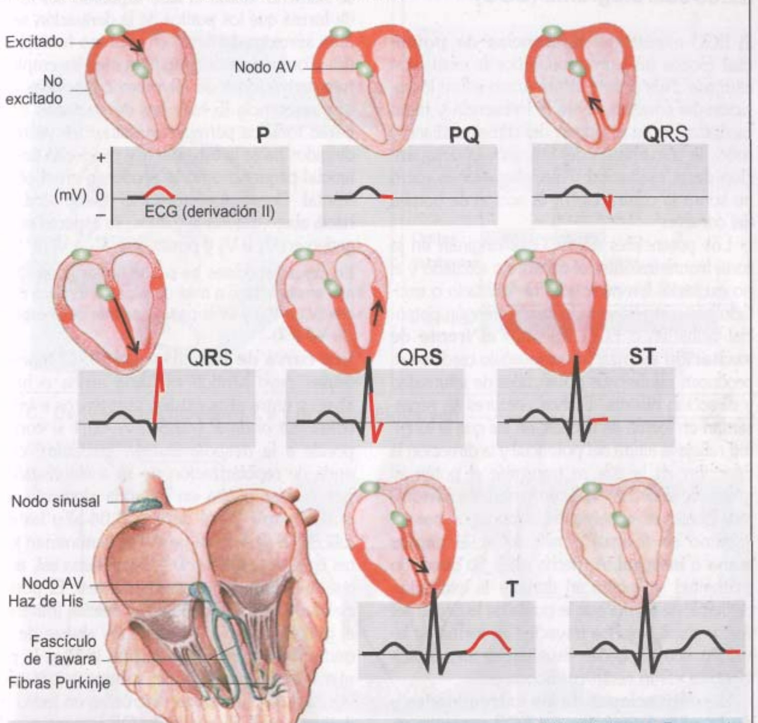
Estas modificaciones en la frecuencia cardíaca se desencadenan a través de la acetilcolina (ACh) de las fibras parasimpáticas del nervio vago (unida a los receptores colinérgicos $M_2$ de las células marcapasos) y de la noradrenalina (NA) de las fibras simpáticas y la adrenalina (A) plasmática (unidas a los receptores $\beta$,; v. 84 y ss.j. La NA y la A aumentan la frecuencia del latido en el nodo sinusal (efecto cronotropo positivo), mientras que la ACh la reduce (efecto cronotropo negativo). Para ello aumentan el PP y se producen cambios en el PDM del nodo sinusal (B3a o 3c). El aplanamiento del PP y el PDM negativo bajo la acción de la ACh se deben a un aumento de $g_K$, mientras que la mayor pendiente del PP por influencia simpática o de la adrenalina se debe a un aumento de $g_{Ca}$ y a una reducción de $g_K$. En el sistema de transmisión del estímulo sólo la NA y la A tienen un efecto cronotropo, lo que justifica su importancia decisiva cuando la función de marcapasos tiene que ser asumida por el nodo AV o un marcapasos terciario.

La transmisión del estímulo en el nodo AV se retrasa por acción de la ACh (rama izquierda del vago) y se acelera por la NA y A: efectos dromotropos negativo y positivo. Esta acción modifica el PDM y la pendiente del PA (B3c o B4), mediante cambios en la $g_K$ y la g^.

El efecto inotropo positivo de la NA y la A se ejerce de forma directa sobre el miocardio, a diferencia del efecto crono y dromotropo. El aumento de la contractilidad (sin modificar la distensión) se debe a un *aumento de Ia entrada de* $Ca^{2+}$ desde el espacio extracelular desencadenada por el efecto p,adrenérgico, con el consiguiente aumento de la concentración citosólica de $Ca^{2+}$ en la célula miocárdica. Resulta posible inhibir esta comente iónica con bloqueantes de los canales de $Ca^{2+}$ (los denominados calcio antagonistas). La contractilidad también aumenta por un *PA prolongado* (con un retraso de la corriente de $Ca^{2+}$) y por la inhibición de la ATPasa $NaVK^+$, por ejemplo mediante el *glucósido cardíaco* digital y la estrofantina (menor gradiente de $Na^+$ en la membrana celular => menor fuerza tractora para el intercambiador 3 $NaVCa^{2+}$ => *menor,* corriente de salida de $Ca^{2+}$ => aumento de su concentración citosólica).

Cuando disminuye la frecuencia cardíaca, la relación corriente de $Ca^{2+}$/tiempo es menor (menos PA), lo que deja mucho tiempo entre dos PA para que el $Ca^{2+}$ salga. De este modo, se consigue una menor concentración citosólica media de $Ca^{2+}$ y se mantiene una contractilidad relativamente baja. En este mecanismo influye de forma indirecta el sistema parasimpático inotropo negativo *(inotropía de frecuencia)* y con un efecto contrario el sistema simpático.

### C. Transmisión de la excitación en el corazón



| Normal<br>Vías de excitación | | Tiempo (ms) | ECG | Velocidad de conducción ($m \cdot s^{-1}$) | Frecuencia propia ($min^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Nodo sinusal** | | | | | |
| Formación del impulso | | 0 | Onda P | 0,05 | 60-100 |
| Entrada del impulso a zonas alejadas de | Aurícula dcha. | 50 | | 0,8-1,0 en la aurícula | |
| | Aurícula izda. | 85 | | | |
| **Nodo AV** | | | | | |
| Formación del impulso | | 50 | Segmento P-Q (retraso de la excitación) | 0,05 | 40-55 |
| Transmisión del impulso | | 125 | | | |
| **Haz de His activado** | | 130 | | 1,0-1,5 | 25-40 |
| **Fascículos activados** | | 145 | | 1,0-1,5 | |
| **Fibras de Purkinje activadas** | | 150 | | 3,0-3,5 | |
| **Cara interna miocar.** activ. por completo | Ventrículo dcho. | 175 | Complejo QRS | 1,0 en el miocardio | Ninguno |
| | Ventrículo izdo. | 190 | | | |
| **Cara externa miocar.** activ. por completo | Ventrículo dcho. | 205 | | | |
| | Ventrículo izdo. | 225 | | | |

## Electrocardiograma (ECG)

El ECG muestra las diferencias de potencial (pocos mV) producidas por la excitación cardiaca. Nos aporta información sobre la posición del corazón, sobre la frecuencia y ritmo cardíaco, sobre el origen del ritmo cardíaco y sobre la transmisión del impulso, la desaparición de la excitación y sus alteraciones, pero no sobre la contracción y la acción de bomba del corazón.

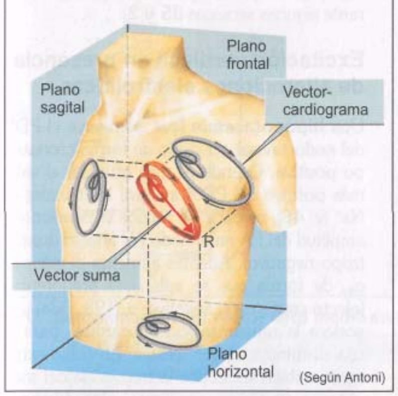
Los potenciales del ECG se originan en la zona fronteriza entre el miocardio excitado y el no excitado. Un miocardio no excitado o excitado por completo no determina ningún potencial visible en el ECG. Mientras el frente de excitación avanza por el músculo cardíaco se producen numerosos potenciales de intensidad y dirección distinta. Dichos *vectores* se *representan en* forma de flechas, en las que la longitud refleja la altura del potencial y la dirección la dirección en la que se transmite el potencial (punía de la flecha: +). Los numerosos vectores individuales se suman entre sí (como un paralelogramo de fuerzas) para calcular el vector **suma** o integral (A, flecha roja). Su dirección **y** longitud se modifican durante la excitación cardiaca, de forma que la punta de la flecha del vector suma describe trayectos en forma de lazos (A), que se pueden visualizar de forma oscilográfica en un uectorcardiograma.

Las derivaciones de las extremidades y de la pared torácica del ECG permiten visualizar el curso temporal del vector suma, proyectado sobre la derivación correspondiente. Una derivación paralela al vector suma muestra todo el latido (onda R, unos 1-2 mV), mientras que una vertical no muestra ninguno. Las derivaciones /, *Il* y /// *de Einthoven* (C) son bipolares y se sitúan en el plano frontal. En las deriuaciones unipolares de *Goldberger* (a*VL, ctVR* y a*VF,* D) se compara, a diferencia de las derivaciones 1 a HI, una extremidad (el brazo derecho en el caso de aVR) con el punto de unión de los otros dos electrodos. Este sistema aumenta (aVR = aumentado) la oscilación de las ondas. aVL, aVR y aVF se sitúan también en el plano frontal. Las derivaciones unipolares de Ia pared torácica $V_1$ a $V_6$ *(Wilson;* F) se sitúan en el plano horizontal. Estas últimas derivaciones permiten, junto con las anteriormente descritas en el plano frontal, la representación tridimensiona/ del vector suma. Vj a $V_6$ se numeran desde el lado izquierdo del tórax, de forma que los puntos de la derivación se sitúen aproximadamente en el *plano horizontal* (F). Como electrodos indiferentes se emplean tres derivaciones de miembro conectadas con una resistencia (5 kfl). Las derivaciones de IaJ pared torácica permiten visualizar los vectores dirigidos hacia la espalda, que producen un potencial pequeño o no lo producen en el plano frontal. Como el vector QRS medio se dirige hacia abajo, izquierda y atrás, su aspecto es negativo en VI a $V_3$ y positivo en $V_5$ y $V_6$.

En casos especiales se pueden colocar derivaciones en el esófago a nivel de la pared torácica derecha ($V_{r3}$ a $V_{r6}$) y de Ia parte Izquierda de Ia espalda ($V_7$-$V_9$) (F2).

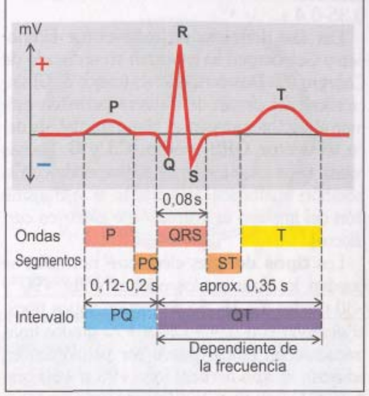
Una **curva** de ECG (B y v. 195, C) muestra ondas cuyo sentido es hacia arriba o haciái abajo y entre ellas existen segmentos e inter*valos.* La onda *P* (<0,3 mV, <0,1 s) corresponde a la despo/arización *auricular,* cuyaj onda de repolarización no se suele visualizar por quedar oculta en la onda siguiente. La onda Q (mV <l/4 de R, <0,04 s) y las ondas *R y S* (R + S >0,6 mV) se denominan juntas *complejo QRS* (<0,1 s) (se llama así, aunque falte uno de los componentes). El potencial del vector QRS medio se calcula (mirando el gráfico) como la suma de las alturas de las ondas Q, R y S (por definición la R es la primera onda positiva del complejo, lo que significa que ésta no es sincrónica en todas las derivaciones). El complejo QRS corresponde a la *despolarización de los ventrículos* y la onda T a su *repolarización.* Aunque ambos fenómenos son contrarios, la onda T y la onda R muestran la misma dirección en la mayoría de las derivaciones +, lo que implica que la excitación y recuperación del miocardio no suceden en la misma dirección (QRS y T en 195, C: flechas de vector dirigidas en la misma dirección a pesar de la inversión de la carga por reentrada de la excitación). El segmento PQ (aurículas completamente excitadas) y el *segmento ST* (ventrículos completamente excitados) se localizan aproximadamente a nivel de O mV. El *intervalo PQ* (desde el principio de P al de Q; <0,2 s; B) se corresponde con el tiempo de transmisión auricu/ouentricuíar. El *intervalo QT* (desde el principio de Q hasta el final de T) corresponde a la duración conjunta de la depolarización y repolarización ventricular y depende de la frecuencia

A. Vectores de la excitación cardíaca

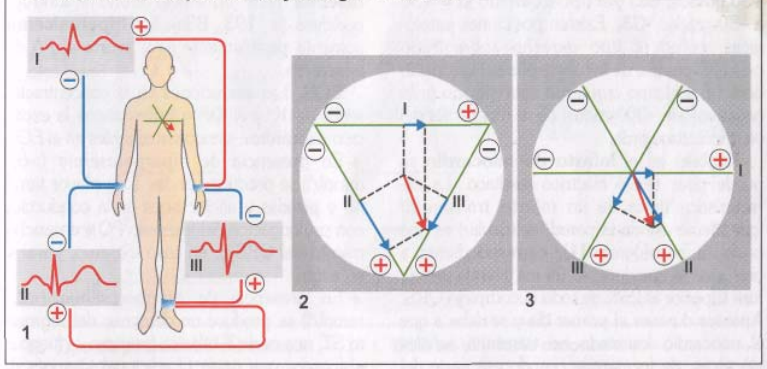


(Según Antoni)

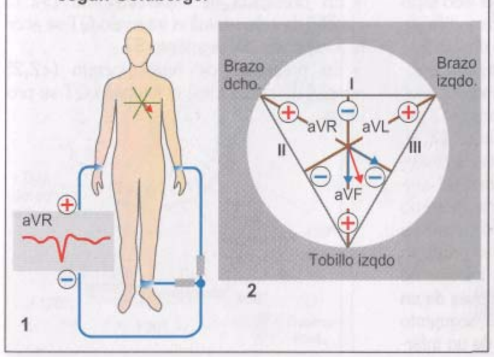
B. Curva ECG



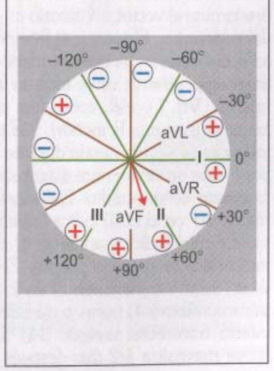
C. Derivaciones bipolares I, II y III según Einthoven



D. Derivaciones unipolares de extremidad según Goldberger



E. Círculo de Cabrera



cardíaca, alcanzando un valor de 75/min 0,35-0,4 s.

Las seis derivaciones frontales (de Einthoven y Goldberger) se muestran en el *círculo de Cabrera* (E). Dos derivaciones (mejor 3; G) sincrónicas del círculo de Cabrera permiten estimar el vector suma en el plano frontal, es decir, el vector QRS medio (C3 y G, flechas rojas), cuya localization se corresponde con la posición anatómica del corazón si la transmisión del impulso es normal *(«eje eléctrico cardíaco»).*

Los tipos de «ejes eléctricos» normales se pueden localizar en los adultos entre +90 y -30 grados (G, H). Se distinguen varios tipos: el *derecho* con α = +120 a +90 grados (más frecuente en niños, puede ser patológico en adultos), el *tipo vertical* (a = +90 a +60 grados; Gl), el tipo *indiferente (a* = +60 a +30 grados; G2) y el tipo izquierdo (α = +30 a -30 grados; G3). Existen posiciones patológicas, como el tipo *derecho sobregirado* (> +120 grados) de la hipertrofia del ventrículo derecho y el tipo izquierdo sofaregirado (más negativo que -30 grados) de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

También en el infarto de miocardio se puede girar el eje eléctrico cardíaco. La característica típica de un *infarto transmural* (que afecte a toda la pared ventricular) es una onda Q patológica (II), correspondiente a una onda Q que dure >0,04 ms y tenga una altura superior al 25% de todo el complejo QRS. Aparece durante el primer día y se debe a que el miocardio lesionado no transmite señales eléctricas, de forma que cuando esa parte del miocardio debería despolarizarse (tras 0,04 s) predomina el vector excitatorio en el lado sano del miocardio. El «vector 0,04» nos indica «la zona del infarto», ya que un infarto de la pared anterior se observa sobre todo en las derivaciones V5, V6, I y aVL como una onda Q muy negativa (con una R menor). Las ondas, Q patológicas se siguen viendo durante años (12,3), por lo que no sirven para diagnosticar un infarto agudo de miocardio. El *descenso del segmento ST* en el ECG indica isquemia, pero no muerte miocárdica y aparece: 1) por isquemia miocárdica (angina de pecho); 2) al principio de un infarto transmural; 3) en los infartos no transmurales, y 4) horas o días después de un infarto transmural antiguo (14). El segmento ST se normaliza 1-2 días después de un infarto, mientras que la onda *T* queda alterada durante algunas semanas (15 y 2).

## Excitación cardíaca en presencia de alteraciones electrolíticas

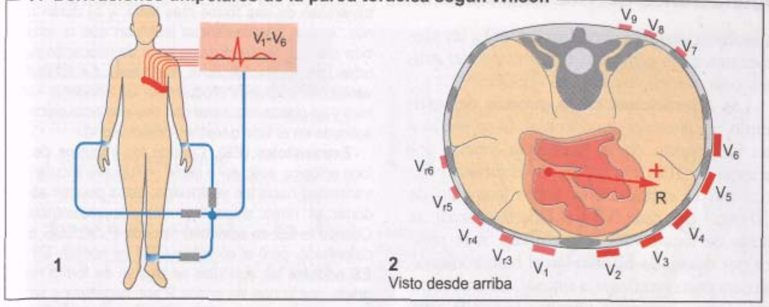
Una hipopotasemia leve disminuye el PDM del nodo sinusal actuando de forma cronotropo positiva. Cuando es más intensa, el valor más positivo del PDM inactiva los canales de $Na^+$ (v. 46), es decir, se reduce la pendiente y amplitud del PA en el nodo AV (efecto dromotropo negativo). Además aumenta el valor de $g_K$, de forma que se aplana el prepotencial (efecto cronotropo negativo; v. 193, B3a) y se acelera la repolarización miocárdica, para lo cual disminuye el $Ca^{2+}$ celular. En casos extremos también se reduce la frecuencia del marcapasos *(parálisis cardíaca).* Una hipopotasemia tiene un efecto crono e inotropo positivos (v. 193, B3a). La hipercalcemia aumenta posiblemente $g_K$ y acorta el PA del miocardio.

ECG. Las alteraciones en la concentración sérica del $K^+$ y el $Ca^{2+}$ pueden alterar la excitación miocárdica, siendo visualizables en el ECG: * En presencia de hiperpotasemia (>6,5 mmol/1) se producen ondas T de mayor tamaño y picudas y alteraciones de la conducción con prolongación del intervalo PQ y ensanchamiento del QRS y, en caso extremo, parar el corazón.

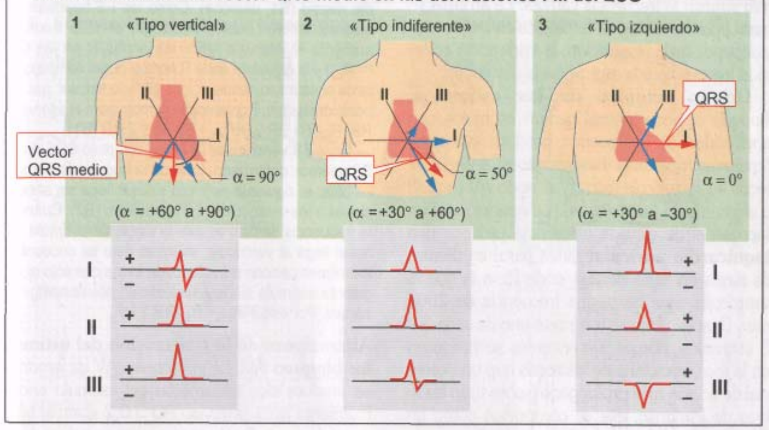
» En presencia de hipopotasemia (<2,5 mmol/1) se produce un descenso del segmento ST, una onda T bifásica (primero +, luego -) y aparece una onda *U* adicional (después de la η.

» En presencia de *hipercalcemia* (>2,75 mmol/1 de calcio total) el intervalo QT se acorta a expensas del segmento ST » En presencia de hipoca/cemia (<2,25 mmol/1 de calcio total) el intervalo QT se prolonga.

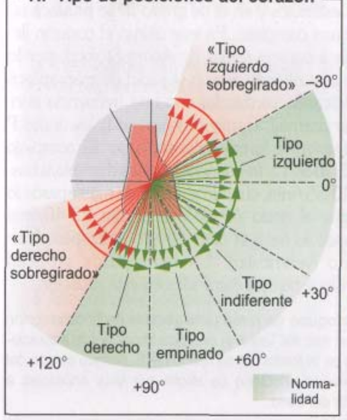
F. Derivaciones unipolares de la pared torácica según Wilson


V1-V6
1
V9
V8
V7
V6
V5
V4
V3
V2
V1
Vr3
Vr4
Vr5
Vr6
R
2
Visto desde arriba

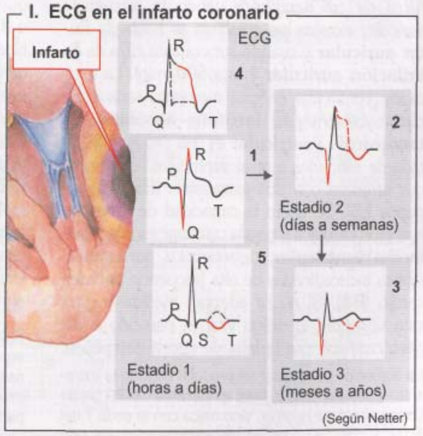
G. Determinación del vector QRS medio en las derivaciones I-III del ECG


1 «Tipo vertical»
2 «Tipo indiferente»
3 «Tipo izquierdo»
II
III
I
Vector QRS medio
QRS
α = 90°
α = 50°
α = 0°
(α = +60° a +90°)
(α =+30° a +60°)
(α = +30° a –30°)
I
II
III
+
–

H. Tipo de posiciones del corazón


«Tipo izquierdo sobregirado» –30°
Tipo izquierdo
0°
«Tipo derecho sobregirado»
Tipo indiferente
+30°
Tipo derecho
Tipo empinado
+60°
+120°
+90°
Normalidad

I. ECG en el infarto coronario


Infarto
ECG
4
R
P
Q
T
1
2
R
P
T
Q
Estadio 2 (días a semanas)
5
R
P
Q S T
3
Estadio 1 (horas a días)
Estadio 3 (meses a años)
(Según Netter)

## Alteraciones del ritmo cardíaco

Las alteraciones del ritmo (arritmias) y las alteraciones en la génesis o transmisión *del estímulo* se pueden visualizar en el ECG.

**Las alteraciones** de **la génesis** del estímulo modifican el ritmo sinusal. Si se produce un incremento de la frecuencia sinusal por encima de 100/min (p. ej., en el esfuerzo físico, con la excitación, la fiebre (aumento de 10 mirr$^{1}$ por cada $^{0}$C) y el hipertiroidismo). se habla de taquicardia sinusa/ (A2). Si se reduce por debajo de 60/min (en el hipotirodismo), se denomina bradicardia sinusa/. En ambos casos el ritmo es regular, mientras que en la arritmia sinusa/ la frecuencia cambia. La arritmia sinusal aparece de forma fisiológica en los jóvenes y depende de la respiración: la inspiración acelera la frecuencia y la espiración la disminuye.

Origen ectópico de los estímulos. Aunque el nodo sinusal genere estímulos con normalidad (A) se pueden producir otros estímulos *ectópicos* (= heterotópicos) a partir de focos en la aurícula *(atrial),* el nodo AV *(nodal)* o el ventrículo (uentricu/arj. La aparición de un foco atrial de elevada frecuencia provoca una taquicardia auricular (linea basal en dientes de sierra en lugar de una onda P), a la que el ventrículo sigue hasta una frecuencia de 200/min. Después sólo se transmite uno de cada 2 o 3 estímulos, porque los restantes se producen en la fase refractaria de las zonas con un potencial de acción más prolongado (sobre todo las fibras de Purkinje), que se comportan como un *filtro de frecuencias.* Cuando la frecuencia auricular alcanza los 350/min se habla de **flúter auricular** y cuando supera esta cifra de fibrilación auricular (hasta 500/min). La excitación ventricular en este momento sería completamente irregular (arritmia absoluta). La taquicardia ventricular es una producción rápida de estímulos a nivel ventricular (éctópicos), que empieza con una extrasístole (ES, **B3;** segunda ES). Se altera la capacidad de llenado y eyección cardíaca y puede culminar en una **flbrilación** ventricular, caracterizada por contracciones incoordinadas de alta frecuencia del miocardio (B4). Si no se adoptan medidas contra esta situación, el riesgo vital es parecido al del paro cardíaco por la falta de aporte sanguíneo.

La fibrilación ventricular se produce cuando Ia extrasístole coincide con Ia fase vulnerable del PA previo (fase *refractaria relativa,* sincrónica con Ia onda T del ECG; v. 193, A). Los PA desencadenados en esta fase tienen a) una pendiente menor, por Io que se transmiten de una forma más lenta, y b) duran menos. Ambas características justifican que Ia excitación siempre encuentre una zona de miocardio excitable (círculo excitatorio = *reentrada).* La fibrilación ventricular se puede producir por un *accidente eléctrico* y se puede recuperar con una corriente eléctrica aplicada en el lado derecho *(desfibrílador).*

Extrasístoles (ES). Cuando los impulsos de un foco ectópico *auricular o nodal* (= supraventricuiar) se transmiten hacia los ventrículos, éstos pueden abandonar el ritmo sinusal: *arritmia supraventricuiar.* Cuando Ia ES es auricular Ia onda P del ECG está deformada, pero el complejo QRS es normal. En las ES nodales las aurículas se excitan de forma retrógrada, por Io que las ondas P son negativas y se incorporan al complejo QRS o aparecen poco después del mismo (B1, derecha). Como las ES supraventri-culares también suelen descargar el nodo sinusal, aumenta el intervalo entre las ondas R en las ES (= $R_{ES}$) y Ia siguiente onda R normal por el tiempo que tarda el estímulo desde el foco al nodo sinusal: pausa *postextrasistole.* Por tanto, se cumple para el intervalo RR: $R_{ES}R > RR$ y $(RR_{ES} + R_{ES}R) < 2\,RR$ (B1).

En Ia ES ventricular (B2,3) el complejo QRS de Ia ES aparece deformado. Cuando la frecuencia sinusal es baja, el siguiente estímulo sinusal llega sin alteraciones a los ventrículos: *ES interpuesta* (B2). Cuando Ia frecuencia sinusal es alta el siguiente estímulo sinusal llega al ventrículo, mientras éste se encuentra todavía en periodo refractario, de forma que sólo el siguiente estímulo sinusal será eficaz: pausa *compensadora.* Por eso, $RR_{ES} + R_{ES}R = 2\,RR$.

Alteraciones de **la** transmisión del estímulo: **bloqueo AV.** En el *bloqueo AV de grado !* se produce una transmisión del estímulo anormalmente lenta (intervalo PQ > 0,2 s), en el *bloqueo de grado ¡I* sólo se transmite uno de cada 2 o 3 estímulos y en el de grado /// se produce un bloqueo completo. En este último el corazón llegaría a pararse (crisis de *Adam-Stokes),* por lo que el ventrículo asume el papel de marcapasos (bradicardia ventricular con una frecuencia auricular normal). Como consecuencia, las ondas P aparecen de forma independiente del complejo QRS (B5). La frecuencia cardíaca disminuye hasta 40-55/min, cuando el papel de marcapasos lo asume el nodo AV (B5) o a sólo 25-40/min cuando lo hace el denominado marcapasos terciario (ventricular). Un marcapasos *artificial* consigue buenos resultados en esta situación.

El bloqueo de rama (alteraciones de Ia conducción en el haz de Tawara) provoca Importantes alteraciones en Ia forma del complejo QRS, porque el lado del miocardio afectado se excita por vías anómalas a partir del sano.

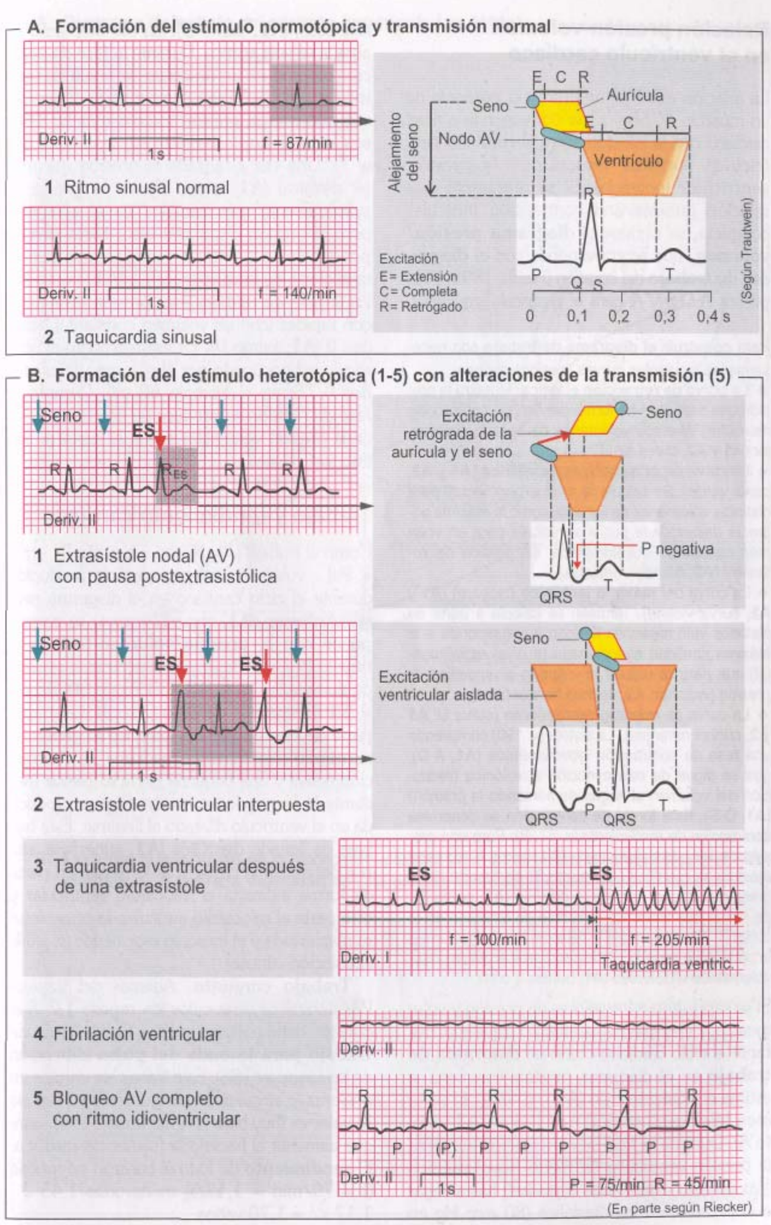

A. Formación del estímulo normotópica y transmisión normal
Deriv. II
1 s
f = 87/min
1 Ritmo sinusal normal
Deriv. II
1 s
f = 140/min
2 Taquicardia sinusal
Alejamiento del seno
E C R
Seno
Aurícula
Nodo AV
E C R
Ventrículo
R
Excitación
E = Extensión
C = Completa
R = Retrógado
P Q S T
0 0,1 0,2 0,3 0,4 s
(Según Trautwein)
B. Formación del estímulo heterotópica (1-5) con alteraciones de la transmisión (5)
Seno
ES
R R R$_{ES}$ R R
Deriv. II
Excitación retrógrada de la aurícula y el seno
Seno
P negativa
QRS
T
1 Extrasístole nodal (AV) con pausa postextrasistólica
Seno
ES ES
Deriv. II
1 s
Seno
Excitación ventricular aislada
QRS P T QRS
2 Extrasístole ventricular interpuesta
3 Taquicardia ventricular después de una extrasístole
ES
ES
f = 100/min
f = 205/min
Deriv. I
Taquicardia ventric.
4 Fibrilación ventricular
Deriv. II
5 Bloqueo AV completo con ritmo idioventricular
R R R R R R
P P (P) P P P P P P
Deriv. II
1 s
P = 75/min R = 45/min
(En parte según Riecker)

Tabla 8.8 Alteraciones del ritmo cardíaco

## Relación presión-volumen en el ventrículo cardíaco

La relación entre la *longitud* y la potencia de un músculo (v. 66 y s.) se corresponde a nivel cardíaco con la relación entre el *volumen ventricular* (longitud muscular) y la presión uentricu/ar (potencia). Si se representa esta relación durante una contracción muscular completa, se obtiene el diagrama presión/ **volumen,** que se corresponde con el diagrama de trabajo del corazón (Frank, 1895) (Al, puntos A-D-S-V-A para el ventrículo izquierdo).

Para **construir el diagrama de trabajo** son necesarias las siguientes curvas presión/volumen: » La curva **de retracción elástica.** Muestra Ia presión que producen de forma pasiva (sin contracción muscular) diversos volúmenes de llenado ventricular (A1 y A2, curva azul). » La curva de **máximo** ¡so-volumétrico (A1 y A2, curva verde). Se calcula (a nivel experimental) para distintos volúmenes de llenado, como Ia *máxima potencia desarrollada* por el ventrículo para un *volumen constante* (isovolumétrica, sin pérdida de volumen) (A2, flechas verticales). » La curva del **máximo** isotónico (isóbaro) (A1 y A2, curva violeta). También se calcula a partir de distintos volúmenes de llenado y corresponde a Ia máxima cantidad eyeccionada (a nivel experimental) que permite reducir el volumen sin *modificar Ia presión* (isotonía; A2, flechas horizontales). * La curva de **máximo rendimiento** (curva *U;* A1 y 2, curvas naranjas). La sístole (v. 190) comprende una fase de contracción isovolumétrica (A1, A-D), que se sigue de otra eyección auxotónica (reducción del volumen al seguir aumentando Ia presión) (A1, D-S). Esta forma de contracción se denomina *contracción de rendimiento* (v. 67, B). Para una presión de llenado determinada (A1, punto A) su valor máximo se modifica (A1, punto S) en función de Ia presión aórtica al final de Ia diastole (A1, punto D), de forma que todos los máximos se localizan en Ia curva U. Corresponde a Ia relación (casi) lineal entre Ia presión de llenado correspondiente al máximo iso-volumétrico e isotónico (A1, puntos ToM).

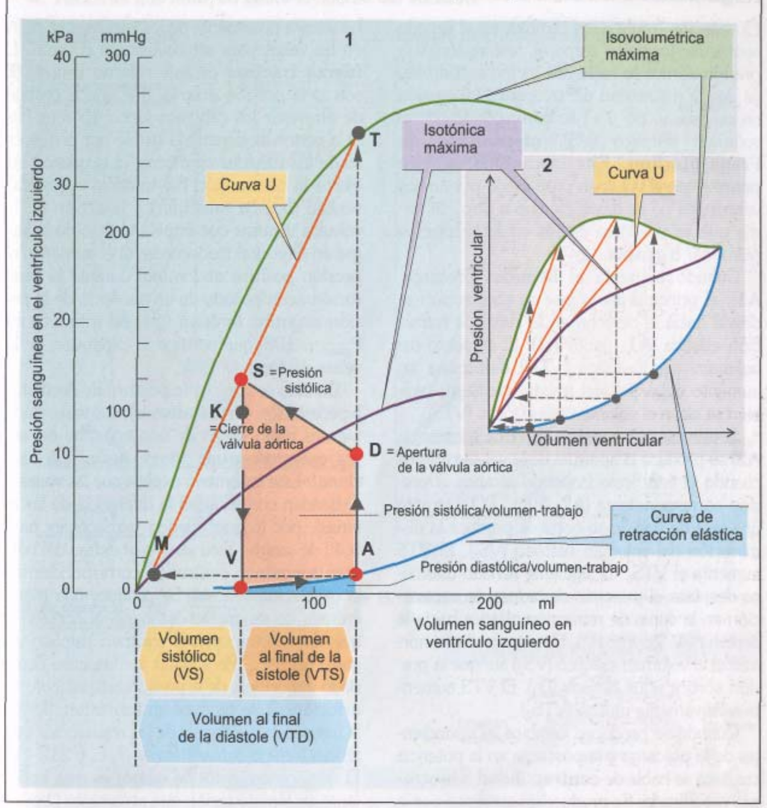
Si se representan los valores de presión y volumen, por ejemplo del ventrículo izquierdo, durante el ciclo cardíaco como un diagrama de trabajo en el diagrama presión/volumen, se estima el siguiente ciclo (Al y v. 190). El *volumen telediastólico* (VTD) es 125 ml (Al, punto A). Durante la *fase de contracción* aumenta la presión ventricular de modo isovolumétrico (¡las válvulas están todas cerradas!) hasta llegar a la presión aórtica diastólica (80 mm Hg en este caso) (Al, punto D). En ese momento se abre la válvula aórtica. Durante la *fase de eyección* se produce un descenso del volumen ventricular y del volumen sistólico (VS) al tiempo que aumenta la presión todavía más (v. 188, ecuación *de Laplace* 8,4 b; $P_{tm}$ T porque r J- y w T). Una vez alcanzada la presión máxima (= sistólica) (Al, punto S) no se producen prácticamente más cambios en el volumen, pero la presión disminuye algo, hasta quedar por debajo de la presión aórtica, lo que permite el cierre de la válvula aórtica (Al, punto K). En la *fase de relajación* la presión disminuye con rapidez (con un volumen constante) hasta casi O (Al, punto V). En ese momento el ventrículo está ocupado por el *volumen telesistó-lico (VTS; en* el ejemplo 60 mi). Durante la *fase de llenado* se produce un ligero aumento de la presión ventricular según la curva de retracción elástica.

## Trabajo y rendimiento cardíaco

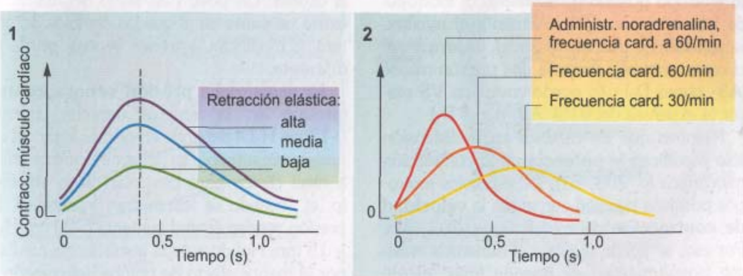
Como el trabajo [J = N · m] = presión [N · $rrf^2$ = Pa] · volumen [$m^3$] la superficie producida durante el ciclo cardíaco en el diagrama presión/volumen (Al, superficie rosa) se corresponde con la presión/volumen-trabajo o trabajo-P-V, que desarrolla el ventrículo izquierdo durante la sístole (13.333 Pa · 0,00008 $m^3$ = 1,07 J (para el derecho 0,16 J). La mayor parte de este trabajo-P-V sistólico lo genera el miocardio directamente mediante su contracción activa y una pequeña parte es pasiva mediante la fuerza de retracción elástica producida en el ventrículo dilatado al llenarse. Este trabajo de llenado diastólico (Al, superficie azul por debajo de la curva azul) lo realiza en parte de forma indirecta el miocardio ventricular y otra parte el miocardio auricular, la musculatura respiratoria y el músculo esquelético (v. 204, circulación venosa).

**Trabajo** conjunto. Además del trabajo-P-V de ambos ventrículos (en reposo 1,2 J) el corazón debe realizar un 20% (0,24 J) más de trabajo **para la** onda del **pulso** (distensión de los vasos; v. 188). Este trabajo se emplea en *acelerar Ia circulación sanguínea* y en reposo su valor es muy bajo (1% del trabajo-P-V), aunque aumenta al hacerlo la frecuencia cardíaca. El rendimiento de todo el corazón en reposo (f = 70/min = 1,17/s) es de unos 1,45 J · 1,17 $s^{-1}$ = 1,70 vatios.

A. Diagrama de trabajo del corazón (ventrículo izquierdo)



B. Factores que influyen en la retracción elástica (1) y de la frecuencia cardíaca y el simpático (2) sobre la velocidad de relajación y contracción del músculo cardíaco



Texto v. siguiente página

(Según Sonnenblick)

## Regulación del volumen sistólico

La reacción frente a los cambios en *el* llenado ventricular (posición corporal, respiración) o la presión aórtica se realiza de forma autónoma, ya que la distensión del miocardio (distensión en reposo; v. 66 y s.) se corresponde con el volumen sistólico (VS): **mecanismo de** Frank-Starling. Este mecanismo también permite que el volumen propulsado por ambos ventrículos no se desvíe de uno a otro, de forma que se produzca estasis en la circulación pulmonar o general.

Cuando aumenta el llenado (precarga: Al), el principio de la fase de contracción se desvía hacia la derecha en la curva de retracción elástica (Al, punto Al). El aumento del volumen telediastólico (VTD) determina un aumento del VS y del trabajo cardíaco; también se eleva el volumen telesistólico (VTS).

Si aumenta la presión aórtica (poscarga; A2) se produce la apertura de la válvula aórtica cuando el ventrículo izquierdo alcanza la presión correspondiente (A2, punto DQ). Durante una fase de transición corta se produce la disminución del volumen sistólico (VSJ. El VTS aumenta el $VTS_{11}$. El siguiente llenado diastólico desplaza el principio de la fase de contracción en la curva de retracción elástica hacia la derecha (A2, punto $A_2$). De este modo se normaliza el volumen sistólico ($VS_2$) aunque la presión aórtica sigue elevada ($D_2$). El VTS aumenta relativamente mucho ($VTS_2$).

Cuando se producen cambios independientes de la precarga y la poscarga en la potencia cardíaca se habla de contractilidad o inotropía modificada. Se produce un aumento por la noradrenalina o la adrenalina y por el aumento de la frecuencia cardíaca (mediada por el efecto inotropo positivo $P_1$ adrenérgico: inotropía de frecuencia; v. 194). Aumenta el máximo isovolumétrico (A3, curva verde), de forma que el corazón trabaja frente a una presión mayor (A3, punto $D_3$) y/o puede enviar un VS mayor (a expensas del VTS) (A3, punto $D_3$). • Mientras que los cambios en la distensión sólo modifican la potencia de la contracción miocárdica (v. 203, Bl), los estímulos inotropos positivos también aumentan la velocidad de contracción del miocardio (v. 203, B2). Por eso, se puede emplear el *aumento máximo isovolumétrico de presión* (máx. dP/dt) como una medida clínica de la contractilidad.

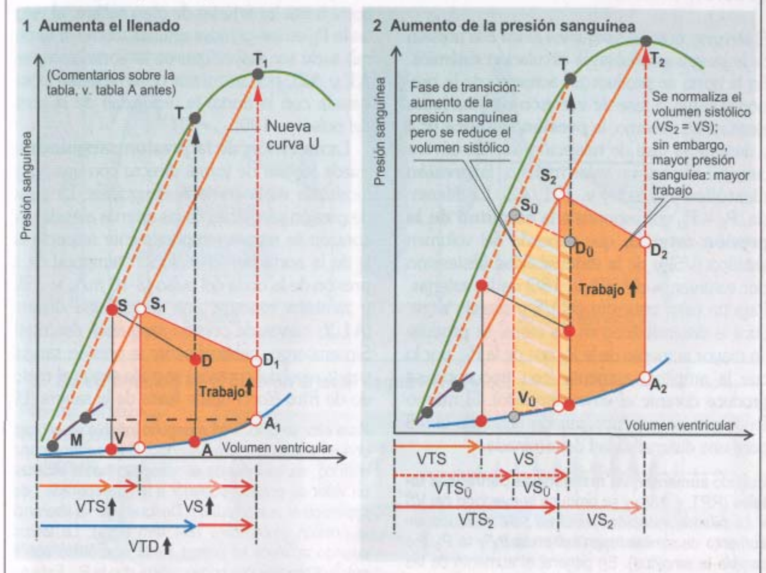
## Circulación venosa

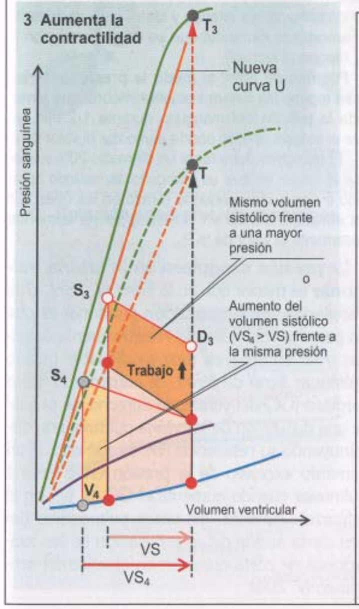
La sangre procedente de los capilares se reúne en las venas para ser devuelta al corazón. La **fuerza** tractora de este retorno venoso (B) son a) la presión *arterial* que queda después de atravesar los capilares (unos 15 mm Hg); b) la generada durante la sístole por el descenso de *las válvulas cardíacas;* c) la presión que ejerce la contracción del músculo esquelético venoso (bomba *muscular)* y la acción de las válvulas venosas que impide el flujo de la sangre en dirección inadecuada; d) el *aumento de presión positiva abdominal* durante la inspiración acompañado de un aumento de la presión *negativa torácica* (presión intratorácica, $Ppi_{eu}$; v. 108) que permite la expansión de las venas del tórax (v. 206).

Cuando se cambia *la postura* de decúbito a bipedestación (ortostatismo), los vasos de las piernas están llenos de una columna de sangre, que produce una presión *hidrostática adicional.* Este fenómeno explica que las venas se distiendan con facilidad (a diferencia de las arterias), por lo que pueden «almacenar» hasta 0,4 1 de sangre. Esta sangre se extrae del *volumen sanguíneo central* (el correspondiente a la circulación venosa). Se produce una menor entrada de sangre venosa hacia el corazón izquierdo y disminuyen el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Para evitar un descenso demasiado importante de la presión arterial *(colapso ortostático),* se produce un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca y de las resistencias periféricas *(reflejo ortostático;* v. 7, E, y 212 y s.). El «almacenamiento» de sangre es más importante en bipedestación que al caminar (¡bomba muscular!). Por el contrario, en bipedestación se produce una presión menor en las venas de la cabeza. Un poco más abajo del diafragma existe un punto en el que los cambios de postura no modifican la presión venosa: *punto indiferente.*

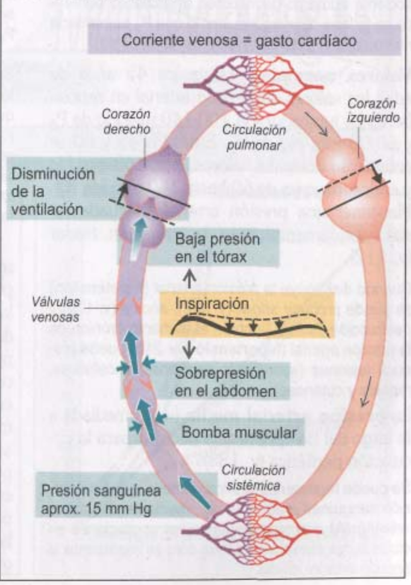
La denominada presión venosa central (presión en la aurícula derecha, normal 0-12 cm $H_2O$) depende en primer lugar del *volumen sanguíneo* y su determinación se utiliza a nivel clínico para controlar dicho volumen (p. ej., cuando se administran infusiones). La presión venosa central aumenta (>20 cm $H_2O$ = 15 mm Hg) durante la insuficiencia cardíaca por el menor efecto de bomba del corazón y, de forma fisiológica, durante el embarazo.

A. Factores que influyen sobre la acción del corazón





B. Corriente venosa



# Presión arterial

El término presión sanguínea alude a la presión de la sangre arterial en la circulación sistémica. En la aorta se produce un aumento de la presión durante la fase de eyección sistólica hasta alcanzar un máximo, la presión sistólica (**P$_5$**) **y** durante **la** fase de relajación (válvula aórtica cerrada) alcanza un valor mínimo, la presión diastólica (P$_0$) **(Al y** v. 191, A2). La diferencia, P$_5$ - P$_D$ corresponde a la amplitud de **la** presión arterial, que depende del volumen sistólico (VS) **y** de la distensibilidad (distensión por volumen = dV/dP; v. 188) de las arterias. Para un valor concreto del VS **y** cuando se reduce la distensibilidad de los vasos, se produce un mayor aumento de la P$_5$ que de la P$_0$, por lo que la amplitud aumenta (con frecuencia se produce durante el envejecimiento). El mismo fenómeno se produce cuando aumenta el VS para una distensibilidad determinada.

Cuando **aumentan** las **resistencias periféricas** totales (RPT, v. 188) y se produce Ia eyección del VS *a* Ia misma velocidad habitual, se produce un aumento de similar magnitud en Ia P$_5$ y Ia P$_0$ (no cambia Ia amplitud). En general el aumento de las RPT dificulta Ia eyección del VS, Io que disminuye el cociente aumento de volumen arterial/flujo periférico en la fase de eyección, por Io que *P$_5$* aumentaría menos que P$_0$, *disminuyendo asi Ia amplitud.*

**Valores normales.** Hasta los *45* años de edad los valores de presión arterial en reposo (sentado, tumbado) son 100-140 **mm** Hg de P$_5$ **y** 60-90 **mm** Hg de P$_0$. Entre los **45 y 60** se consideran normales valores hasta 150 **mm** Hg **y** en los mayores de **60** hasta 160 mm Hg (C). Mantener una presión arterial adecuada resulta fundamental para la irrigación tisular (v. 212).

Cuando disminuye Ia presión arterial **(hipotensión)** se puede producir *shock* (v. 218), *anoxia* (v. 130) y *destrucción tisular*. También el aumento crónico de Ia presión arterial (hipertensión; v. 216) puede producir lesiones (sobre todo cardíacas, encefálicas, renales y cutáneas).

La presión arterial media (= promediada a lo largo del tiempo) resulta decisiva para la circulación periférica (v. 188).

Se puede representar gráficamente Ia curva de presión sanguínea medida (p. ej., mediante un catéter arterial) (A) o *amortiguar* tanto las oscilaciones en dicha curva al escribirlas, que sólo se represente Ia presión arterial media.

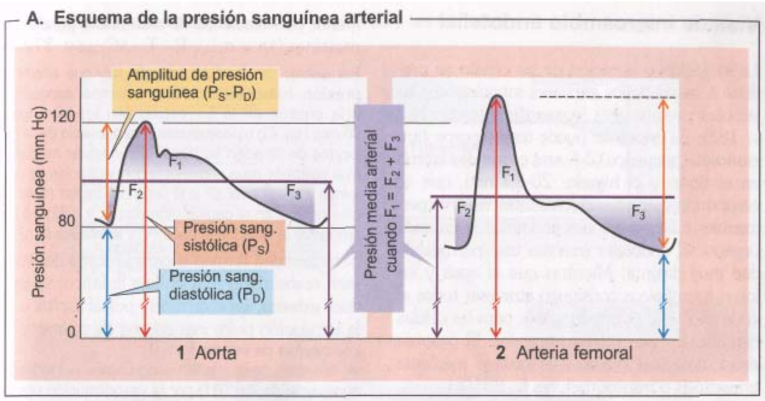
Aunque la presión media disminuye desde la aorta hasta las arterias de gran calibre, el valor de la P$_5$ en las grandes arterias (como la femoral) suele ser mayor que en la aorta (compare **Al** y A2), por su menor distensibilidad (comparada con la aorta) (v. velocidad de la onda del pulso, v. 190).

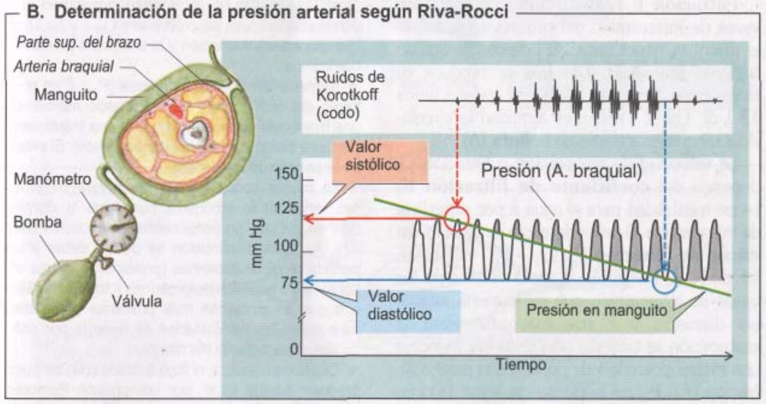
La medición de **la** presión sanguínea se puede realizar de forma *directa* con una aguja localizada en la corriente sanguínea. La curva de presión sanguínea de las arterias alejadas del corazón se retrasa temporalmente respecto de la de la aorta por la evolución temporal de la presión de la onda del pulso (3-10 m/s; v. 190) y también muestra una morfología distinta (Al ,2; curvas de presión sanguínea descritas). Sin embargo, habitualmente la presión sanguínea (a nivel del corazón) se mide según el método de *Rwa-Rocci* desde fuera de la sangre (B).

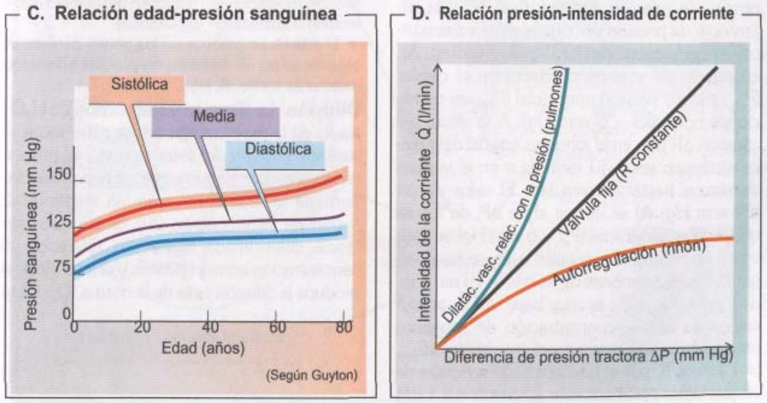
Para ello, se coloca un manguito inflable en el brazo con un estetoscopio en el codo. Bajo control mano-métrico, se va inflando el manguito hasta alcanzar un valor de presión superior a Ia P$_s$ esperada (¡desaparece el pulso radial!). Después se va liberando Ia presión lentamente (2-4 mm Hg/s). La lectura cuando aparece el primer ruido sincrónico con el pulso *(Korotkow)* se corresponde con Ia P$_5$. Este ruido inicialmente es intenso y claro, pero de repente se amortigua, momento que se corresponde con Ia P$_0$ (segunda lectura).

Fuentes **de error al medir Ia presión** arterial. Si se repiten las determinaciones, habría que aliviar toda Ia presión del manguito durante 1-2 min, ya que el estasis venoso podría aumentar el valor de Ia P$_0$. El manguito debe tener un diámetro 20% mayor que el brazo, ya que un manguito demasiado apretado o demasiado pequeño (brazo en los obesos o los atletas, medidas en el muslo) podría aumentar falsamente el valor de Ia P$_0$.

La presión sanguínea en la artería pulmonar es menor que en la aorta (v. 186). Una peculiaridad de la circulación pulmonar es que las paredes vasculares son relativamente delgadas y su entorno es muy modificable (¡tejido pulmonar lleno de aire!). Si aumenta el gasto cardíaco (GC) del ventrículo derecho, se produce una distensión de los vasos pulmonares, disminuyendo su resistencia (D), lo que impide un aumento excesivo de la presión en la arteria pulmonar cuando aumenta el GC (p. ej., en el esfuerzo). Además, los vasos pulmonares tienen cierta acción de amortiguación de las oscilaciones de corta duración en el volumen sanguíneo (v. 204).


A. Esquema de la presión sanguínea arterial


B. Determinación de la presión arterial según Riva-Rocci


C. Relación edad-presión sanguínea

(Según Guyton)

D. Relación presión-intensidad de corriente

# Vías de intercambio endotelial

La irrigación y nutrición *áe* las células se produce a través de los capilares sanguíneos y las vénulas poscapilares (nasos *de intercambio:* v. 188). Su endotelio puede tener «poros *funcionales»* pequeños (2-5 nm) o grandes (como en el riñon y el hígado. 20-80 nm). que se comportan como hendiduras intercelulares permeables o fenestraciones endoteliales. En cada órgano, el endotelio muestra una permeabilidad muy distinta. Mientras que el agua y los iones inorgánicos consiguen atravesar todos el endotelio, éste es impermeable para las células hemáticas y las proteínas grandes. El paso de estas moléculas grandes es posible mediante transcitosis o transportadores (v. 26 y s.).

Filtración y reabsorción. En todos los vasos de intercambio del organismo (excepto el riñon) se filtran unos 20 1 diarios de líquido hacia el intersticio. Después se produce su reabsorción o retorno hacia los capilares (unos 18 1/d). Los 2 1 restantes alcanzan la circulación sanguínea a través de la linfa (A).

La velocidad de reabsorción o filtración $Q_r$ depende del coeficiente de filtración $K_1$ (= permeabilidad para el agua *k* por superficie de intercambio F) del endotelio y de la presión eficaz de filtración $P_e$, ($Q_r = P_6$, $K_1$) El va lor de $K_f$ es mayor en la rama venosa de los vasos de intercambio que en la rama arterial (su diámetro y /c son mayores). Para la reabsorción se necesita una distancia menor y una menor diferencia de presión que para la filtración (A). $P_{ef}$ es la diferencia entre la *diferencia de presión hidrostática AP* y la *diferencia de presión oncótica (= cohidosmótica) Δπ* en la pared capilar (ley de *Starling:* A). en donde ΔP = presión arterial en el capilar ($P_{cap}$) menos presión intersticial ($P_{1n}$,, en condiciones normales = O mm Hg). A la altura del corazón ΔP vale en el extremo arterial del capilar sistémico unos 30 mm Hg y en el venoso disminuye hasta 22 mm Hg. El valor de Δπ (24 mm Hg; A) se opone al de ΔP, de forma que la filtración inicial ($P_8$, = 6 mm Hg) se convierte en reabsorción cuando la $P_{ef}$ se hace negativa (en los pulmones ΔP sólo vale 10 mm Hg. de forma que la $P_{ef}$ es muy baja). Δπ se produce por la mayor concentración de proteínas (entre otras albúmina) en el intersticio $AC_{pro}$, (= 1 mmol/1), por el coeficiente de reflexión de las proteínas plasmáticas ($o_{prot}$) cercano a 1 y la menor permeabilidad de membrana para estas proteínas ($A\pi = \sigma_{\rho\Gamma O}$, - R - T - $AC_{prot}$: v. 377).

Por debajo del nivel del corazón hay que añadir Ia presión hidrostática de Ia columna sanguínea a Ia presión en Ia luz capilar (en los pies unos 90 mm Hg). En bipedestaclón este aumento de Ia velocidad de filtración se puede auforregu/ar mediante a) Ia salida de agua aumenta Ia concentración de proteínas y el valor de ΔP a Io largo del capilar (= situación normal en el capilar glomerular: v. 152) y b) al aumentar Ia filtración Io hace $P_{1n}$, y se reduce Ia ΔP.

Si la cantidad filtrada supera la suma del volumen reabsorbido más el flujo linfático, se produce edema, en el territorio portal asciíis y en la circulación pulmonar *edema de pulmón.*
Las causas de edema son (B):

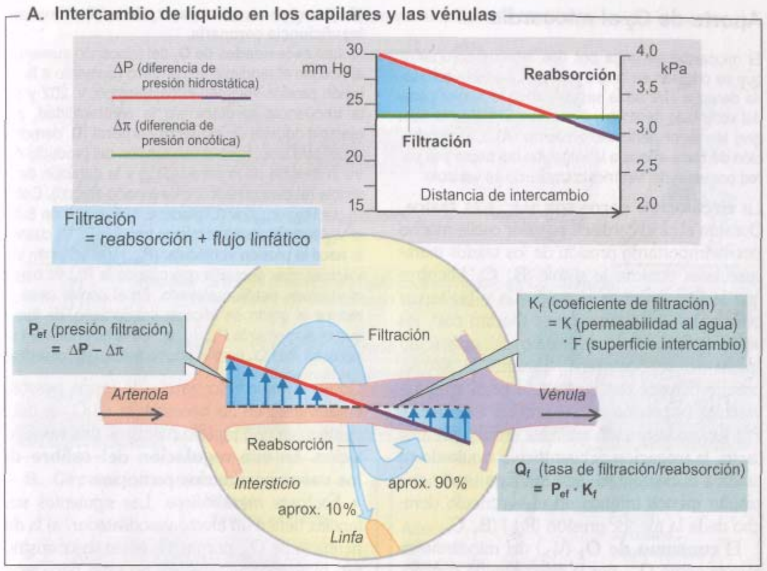
* Aumento de Ia presión sanguínea en el extremo arterial del capilar (B1) por Ia vasodilatador precapllar ($P_{03}$P T) con un Incremento simultáneo en Ia permeabilidad para las proteínas ($o_{pro}$, *I* y Δπ *I),* por ejemplo en Ia Inflamación y Ia anafllaxla (hlstamlna, bradlclnlna).

» Aumento de Ia presión venosa ($P_{rap}$ T en el extremo del capilar, B2). que se puede asociar con una trombosis venosa local o con una insuficiencia cardiaca slstémlca *(edema cardiogénico).* El estasis en Ia porta produce *ascitis.*

* La menor concentración plasmática de proteínas, entre otras albúmina, hace que Ia disminución de Δπ sea proporcionalmente excesiva (B3 y 379, A). Esta disminución se puede deber a una pérdida renal de proteínas (protelnuria), a una menor síntesis hepática de proteínas (cirrosis hepática) o a que se sinteticen más proteínas plasmáticas para cubrir las necesidades de energía por déficit de albúmina *(edema del hambre).*

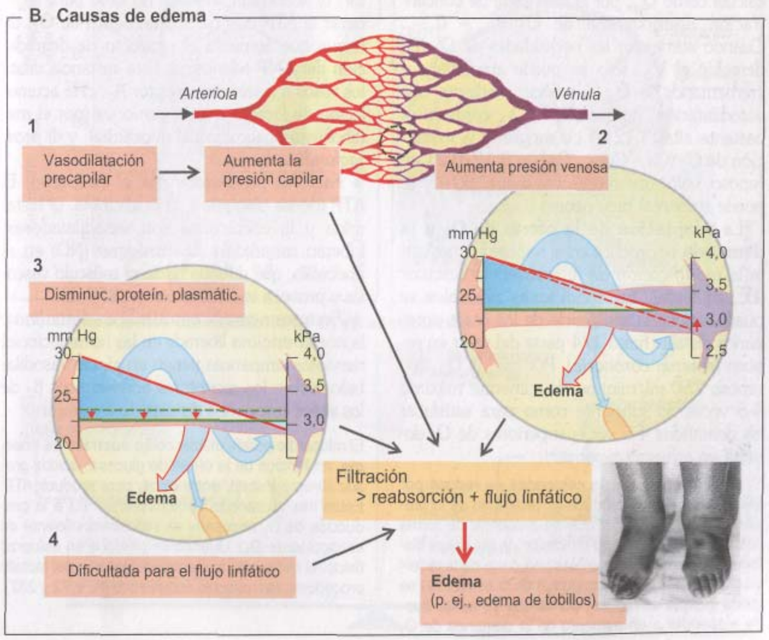
* Cuando se reduce el flujo linfático (B4) se puede producir edema local, por compresión (tumores), sección (operaciones), reducción del número (radio terapia) u obstrucción (bllharzlosls).

» El edema se produce en las partes declives del organismo por el aumento de presión hidrostática (edema de tobillo: B, foto). Difusión. La filtración y reabsorción de $H_2O$ a través de la pared capilar arrastra sustancias disueltas («tracción del *solvente»:* v. 24). proceso en el que cuantitativamente el papel más importante lo tiene el *intercambio mediante difusión de sustancias* (v. 20). Si para una sustancia determinada existe una diferencia de concentración entre el plasma y el intersticio, se produce la difusión neta de la misma ($O_2$, $CO_2$).



**A. Intercambio de líquido en los capilares y las vénulas**

ΔP (diferencia de presión hidrostática)
Δπ (diferencia de presión oncótica)
mm Hg
30
25
20
15
4,0
kPa
3,5
3,0
2,5
2,0
Reabsorción
Filtración
Distancia de intercambio
Filtración
= reabsorción + flujo linfático
Pef (presión filtración)
= ΔP – Δπ
Filtración
Kf (coeficiente de filtración)
= K (permeabilidad al agua)
· F (superficie intercambio)
Arteriola
Vénula
Reabsorción
Intersticio
aprox. 90%
aprox. 10%
Linfa
Qf (tasa de filtración/reabsorción)
= Pef · Kf



**B. Causas de edema**

Arteriola
Vénula
1
2
Vasodilatación precapilar
Aumenta la presión capilar
Aumenta presión venosa
mm Hg
30
25
20
kPa
4,0
3,5
3,0
2,5
Edema
3
Disminuc. protein. plasmátic.
mm Hg
30
25
20
kPa
4,0
3,5
3,0
Edema
Filtración
> reabsorción + flujo linfático
4
Dificultada para el flujo linfático
Edema
(p. ej., edema de tobillos)

## Aporte de $O_2$ al miocardio

El miocardio se irriga por dos arterias coronarias que se originan en Ia raíz aórtica. La arteria coronaria derecha (1/2 de Ia sangre) irriga Ia mayor parte del ventrículo derecho y Ia izquierda (1/2 de Ia sangre) Ia mayor parte del izquierdo (A). La contribución de cada arteria a Ia irrigación del septo y Ia pared posterior del ventrículo izquierdo es variable.

La circulación **coronaria ($Q_{cor}$)** es fásica. Durante el ciclo cardíaco su valor oscila mucho por la importante presión de los tejidos extravasculares durante la sístole (B, C). Mientras que la $Q_{cor}$ próxima al epicardio y las ramas principales epicárdicas no se afectan casi, los vasos próximos al endocardio del *ventrículo izquierdo* se comprimen durante la sístole, porque durante ese período la presión extravascular *(~* presión en el ventrículo izquierdo, $P_{VI}$) supera la presión en la luz arterial (C). Por tanto, la irrigación del ventrículo izquierdo se limita a la diastole (B, centro). Este fenómeno resulta menos intenso en el ventrículo derecho dada la menor presión ($P_{V}o$) (B, C).

El **consumo** de **$O_2$** ($Vg_2$) del miocardio se calcula como $Q_{cor}$ por la diferencia de concentración arteriovenosa de $O_2$ $(C_a - C_v)_{Or}$ Cuando aumentan las necesidades de **$O_2$** (D, derecha) el $V_{02}$ sólo se puede aumentar incrementando la $Q_{cor}$, es decir, mediante una vasodilatación, porque $(C_3 - C_V)_{O2}$ cardíaca es bastante alta (0,12 1/1 de sangre) **y** la extracción de **$O_2$** $(Ca - Cv)\ _{O2}/Ca_{O2} = 0{,}12/0{,}21$ en reposo, valor que representa casi el **60% y** se puede aumentar muy poco.

La adaptación de **la** oferta de $O_2$ a la demanda se produce en el miocardio mediante la *modificación de Ia resistencia vascular* (D, izquierda). En condiciones normales se puede reducir la resistencia de los vasos coronarios distales hasta 1/4 parte del valor en reposo *(reserva coronaria). Por* eso, la $Q_{cor}$ (en reposo 250 ml/min) puede aumentar máximo 4-5 veces, lo suficiente como para satisfacer las demandas 4-5 veces superiores de $O_2$ durante un esfuerzo máximo.

Si Ia luz de las arterias coronarias se reduce por **aterosclerosis,** se produce un descenso de Ia presión postestenótica, al que se responde de forma autorregulatoria con una dilatación de los vasos distales. En estas circunstancias una parte de Ia reserva coronaria (según Ia magnitud de Ia estenosis) se utiliza incluso *en* reposo, por Io que ya no se puede responder a un aumento de Ia demanda de $O_2$ (D, derecha) con una mayor oferta (D, izquierda): **insuficiencia coronaria.**

**Las necesidades de $O_2$** del miocardio aumentan al hacerlo el rendimiento cardíaco (aumento a Ia relación presión-volumen-trabajo/tiempo; v. 202 y s.), Ia frecuencia cardíaca y/o Ia contractilidad, por ejemplo durante un esfuerzo **corporal** (D, derecha) y, por otro lado, también en función del producto entre Ia *tensión de Ia pared* ($S_{ven}$) y Ia duración de Ia sístole (el denominado *índice tensión-tiempo).* Como $^{s}v_{e|}i^{=\,p}ven \cdot {}^{r}ven/^{2w}$ (Laplace; v. 188, ecuación 8.4b) el $V_{02}$ aumenta para el mismo trabajo (P · V) cuando Io hace Ia presión ventricular ($P_{ven}$) y el volumen sis-tólico es más pequeño que cuando Ia $P_{ven}$ es baja y el volumen sistólico elevado. En el primer caso se reduce el grado de eficacia del corazón, de forma que al aumentar Ia $P_{\iota\beta\eta}$ (ρ. ej., en Ia *hipertensión)* se necesita más $O_2$ para el mismo trabajo (D, derecha).

Como el miocardio trabaja de forma aerobia, un aumento en las necesidades de **$O_2$** se debe compensar con rapidez mediante una vasodilatación. En esta regulación del calibre de **los vasos** coronarios participan: » *Factores metabólicas.* Las siguientes sustancias tienen un efecto vasodilatador: a) la deficiencia de $O_2$, porque $O_2$ es un vasoconstrictor; b) adenosina: el AMP no sirve para regenerar el ATP cuando hay un déficit de $O_2$, de forma que aumenta el producto de degradación del AMP adenosina. Esta sustancia dilata los vasos a través del receptor $A_2$; c) la acumulación de *lactato e hidrogeniones (por* el metabolismo anaerobio del miocardio), y d) pros-*taglandina $I_2$.*
» *Factores producidos por el endotelio.* El ATP (de las plaquetas), la bradicinina, la histamina y la acetilcolina son vasodilatadores. Liberan monóxido *de nitrógeno* (NO) en el endotelio, que difunde hacia el músculo vascular y provoca vasodilatación (v. 279, E). * *Factores neurohumorales.* La *adrenalina* y la noradrena/ina liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas tienen un efecto vasodilatador sobre los receptores adrenérgicos $P_2$ de los vasos coronarios distales.

El miocardio puede utilizar como sustrato de energía, en función de Ia oferta de glucosa, ácidos grasos *libres y lactato,* entre otros, para producir ATP. Estas tres sustancias contribuyen en 1/3 a Ia producción de $O_2$ necesaria en reposo *(coeficiente de extracción de $O_2$).* Cuando se produce un esfuerzo físico, el miocardio aumenta el consumo del lactato procedente del músculo esquelético (A, v. 72 y 282).

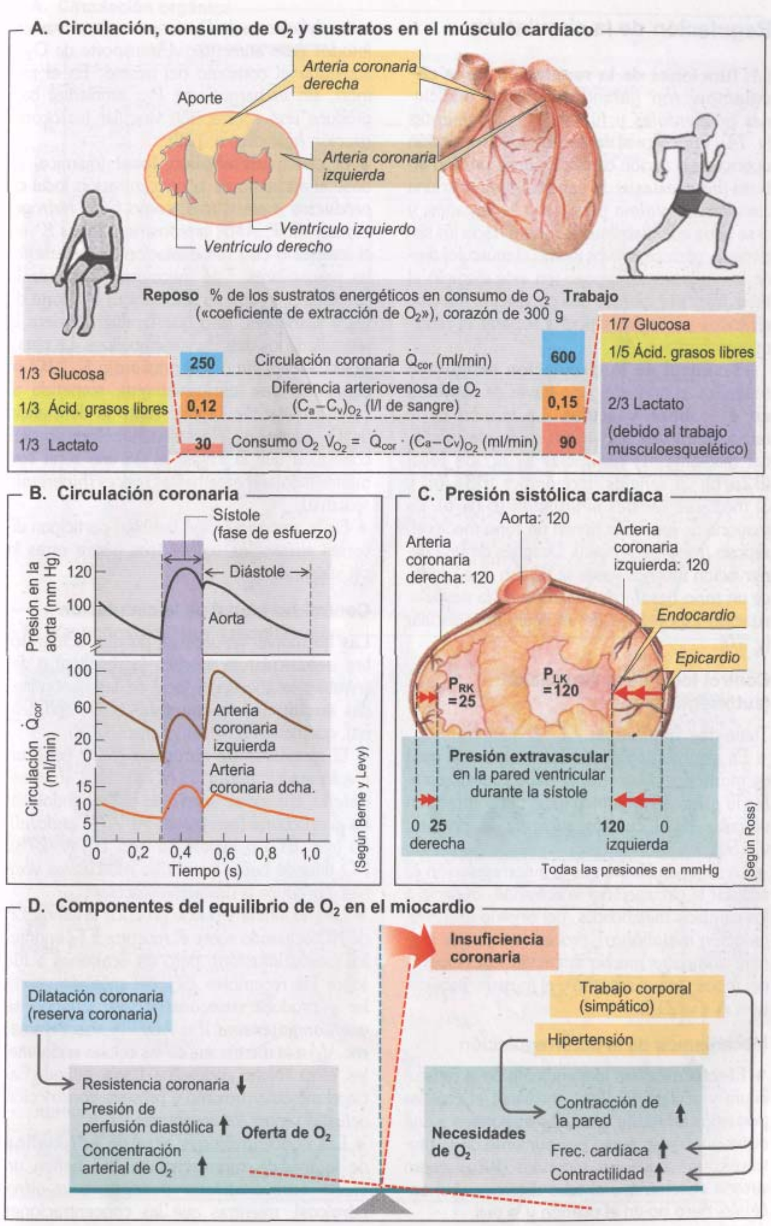

A. Circulación, consumo de $O_2$ y sustratos en el músculo cardíaco
Aporte
Arteria coronaria derecha
Arteria coronaria izquierda
Ventrículo izquierdo
Ventrículo derecho
Reposo
% de los sustratos energéticos en consumo de $O_2$ («coeficiente de extracción de $O_2$»), corazón de 300 g
Trabajo
1/3 Glucosa
1/3 Ácid. grasos libres
1/3 Lactato
250
Circulación coronaria $\dot{Q}_{cor}$ (ml/min)
600
0,12
Diferencia arteriovenosa de $O_2$ $(C_a-C_v)_{O_2}$ (l/l de sangre)
0,15
30
Consumo $O_2$ $\dot{V}_{O_2} = \dot{Q}_{cor} \cdot (Ca-Cv)_{O_2}$ (ml/min)
90
1/7 Glucosa
1/5 Ácid. grasos libres
2/3 Lactato
(debido al trabajo musculoesquelético)
B. Circulación coronaria
Sístole (fase de esfuerzo)
Diástole
Presión en la aorta (mm Hg)
120
100
80
Aorta
Circulación $\dot{Q}_{cor}$ (ml/min)
100
60
20
0
Arteria coronaria izquierda
15
10
5
0
Arteria coronaria dcha.
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
Tiempo (s)
(Según Berne y Levy)
C. Presión sistólica cardíaca
Aorta: 120
Arteria coronaria derecha: 120
Arteria coronaria izquierda: 120
Endocardio
Epicardio
$P_{RK}$ =25
$P_{LK}$ =120
Presión extravascular en la pared ventricular durante la sístole
0
25
derecha
120
0
izquierda
Todas las presiones en mmHg
(Según Ross)
D. Componentes del equilibrio de $O_2$ en el miocardio
Insuficiencia coronaria
Dilatación coronaria (reserva coronaria)
Resistencia coronaria ↓
Presión de perfusión diastólica ↑
Concentración arterial de $O_2$ ↑
Oferta de $O_2$
Trabajo corporal (simpático)
Hipertensión
Necesidades de $O_2$
Contracción de la pared ↑
Frec. cardíaca ↑
Contractilidad ↑

Tabla 8.13 Aporte de $O_2$ al miocardio

## Regulación de Ia circulación

Las funciones de **la** regulación de **la** circulación son garantizarla bajo condiciones *ambientales y funcionales cambiantes* (M. 74). Para ello: a) debe existir una regulación óptima de la acción cardíaca y de la presión arterial (homeostasis); b) hay que garantizar una *circulación mínima* para todos los órganos, y c) se tiene que distribuir la sangre hacia los sistemas orgánicos activos (como el músculo) desde los órganos en reposo (en este ejemplo el tubo digestivo), porque una circulación máxima en todos los órganos podría superar el rendimiento cardíaco (A).

El control de **la** circulación sanguínea se realiza en primer lugar a través de cambios en **el** calibre **vascular.** La tensión de la musculatura vascular *(tono)* se puede modificar mediante: 1) sustancias de acción *local* (B2a/b); 2) *señales hormonales* (B3a/b), y 3) mediante *señales* neurona/es (Bla/b). La mayoría de los vasos tienen un tono medio en reposo (fono *de reposo).* Después de una denervación muchos vasos se dilatan y se produce un tono *basal,* consecuencia de la despolarización espontánea del músculo liso vascular (v. 70).

### Control local de Ia circulación
(autorregulación)

Tiene dos funciones:

» En algunos órganos la autorregulación trata de mantener constante *el riego cuando cambia Ia presión sanguínea* (p. ej., Ia contracción vascular renal cuando aumenta la presión; v. 150).

» La segunda función de la autorregulación es adaptar la circulación a la actividad, es decir, a los cambios metabólicos, del órgano *(autorregulación metabólica),* procedimiento que permite aumentar mucho la circulación respecto del reposo (en el corazón y el músculo esquelético; Ay v. 210).

### Mecanismos de Ia autorregulación

* Efecto miógeno (dependiente de la musculatura vascular) *(Bayliss),* mediante el cual las pequeñas arterias y arteriolas responden a una distensión de su pared por aumento de la presión contrayendo sus músculos (B2a), como sucede en el riñon, el tubo digestivo y el encéfalo, pero no en el pulmón y la piel.

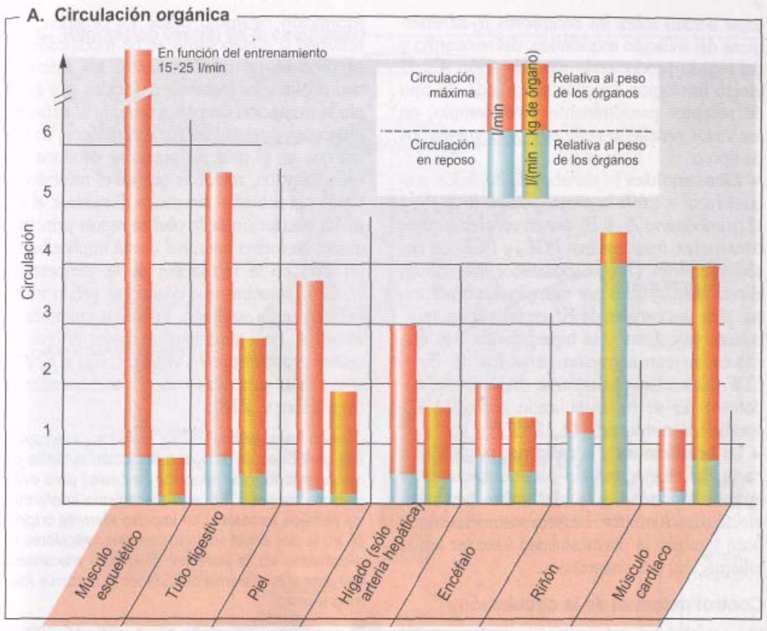
» La deficiencia de $O_2$ tiene un efecto uasodi*latador para* aumentar el transporte de $O_2$ al aumentar el consumo del mismo. En el pulmón, sin embargo, una $P_{02}$ ambiental baja produce una contracción vascular (uasocons*tricción hipóxica;* v. 122). » El efecto metabólico **local** (químico) se debe al aumento de la concentración local de productos metabó/icos, como $CO_2$, hidrogeniones, *ADP, AMP, adenosina* e iones $K^+$ en el intersticio con vasodilatación de las arteriolas precapilares. Este mecanismo aumenta la circulación, lo que no sólo mejora el aporte de $O_2$ y nutrientes, sino que también acelera la retirada de los desechos metabólicos. La circulación del *encéfalo* y el miocardio (v. 210) se encuentra casi exclusivamente sometida al control metabólico local. Tanto la deficiencia de $O_2$ como los efectos metabólicos locales consiguen que la irrigación de una zona con menor flujo aumente hasta 5 veces *(hiperemia reactiva).*

Φ En la autorregulación también participan diversas sustancias uasoactiuas, entre otras la prostaglandina.

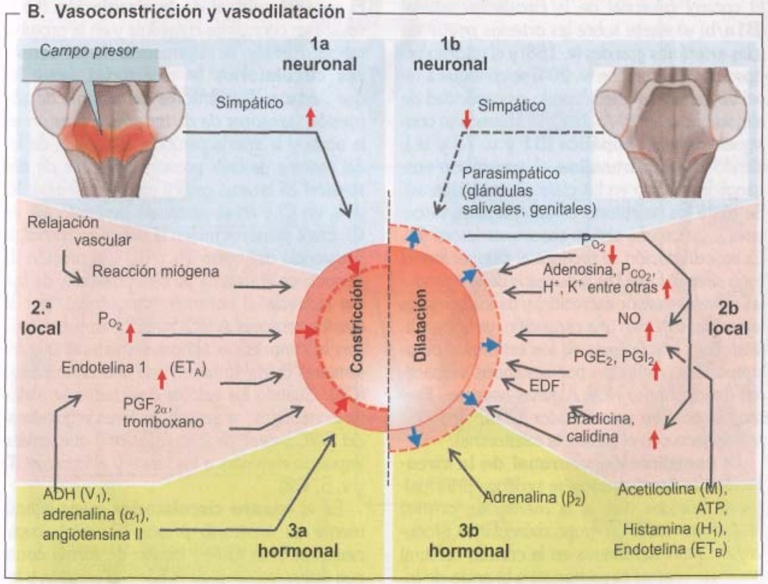
### Control **hormonal** de **Ia circulación**

Las hormonas vasoactivas pueden actuar sobre la musculatura vascular (adrenalina) o determinar la liberación local de las denominadas sustancias vasoactivas (NO, endotelina), que tienen un efecto paracrino (B). » El monóxido de nitrógeno **(NO)** tiene un efecto uasodi/atador. El NO se libera en el en*dotelio,* cuando se unen a las células endotelia-les acetiícoiina (receptores M), ATf! *endoteli-na* (rec. $ET_B$) o hisíamina (rec. $H_1$) (v. 278). NO difunde hacia las células musculares vecinas y produce la dilatación vascular. » La endotelina 1 puede producir la liberación de NO actuando sobre el receptor $ET_B$ endote-lial fuasodi/ataciónj, pero en ocasiones actúa sobre los receptores $ET_A$ del músculo vascular y produce uasoconstricción. Cuando se unen angiotensina // o ADH (= vasopresina; rec. Vj) a la membrana de las células endotelia-les, éstas liberan endotelina-1, que difunde hacia el músculo próximo y provoca constricción actuando sobre los receptores $ET_A$. » Las concentraciones altas de adrenalina de la médula suprarrenal (v. 86) tienen un efecto uasoconstricfor (receptores *a¡-adrenérgicos),* mientras que las concentraciones

A. Circulación orgánica



B. Vasoconstricción y vasodilatación



bajas actúan sobre los receptores $\beta_2$ *adrenérgicos* del músculo esquelético, del miocardio y del hígado produciendo vasodilatación (C). El efecto fisiológico depende sobre todo del tipo de receptor predominante. Por ejemplo, en los vasos renales y cutáneos predominan los de tipo CXj.

» Eicosanoides (= metabolites del ácido araquidónico; v. 269): la prostaglandina *(PG)* $F_{2a}$ y el tromboxano *$A_2$ y $B_2$* tienen un efecto oaso*constrictor,* mientras que $PGE_2$ y PG^son *vasodilatadores.* Otro vasodilatador liberado en el endotelio, gracias por ejemplo a la bradicinina, abre los canales de $K^+$ en las células musculares vasculares y la hiperpolarizan, lo que reduce su concentración citosólica de $Ca^{2+}$: EDF (factor hiperpolarizante derivado del endotelio). Er se ha identificado como 11,12-epoxieicosanotrienato (11,12-EET). * La bradicinina y la **calidina,** originadas a partir del cininógeno del plasma mediante la enzima fcalicreína, **y** la histamina tienen un efecto uasodi/atador. Las tres sustancias modifican también la permeabilidad vascular (en la inflamación) **y** la coagulación.

### Control neuronal de la circulación

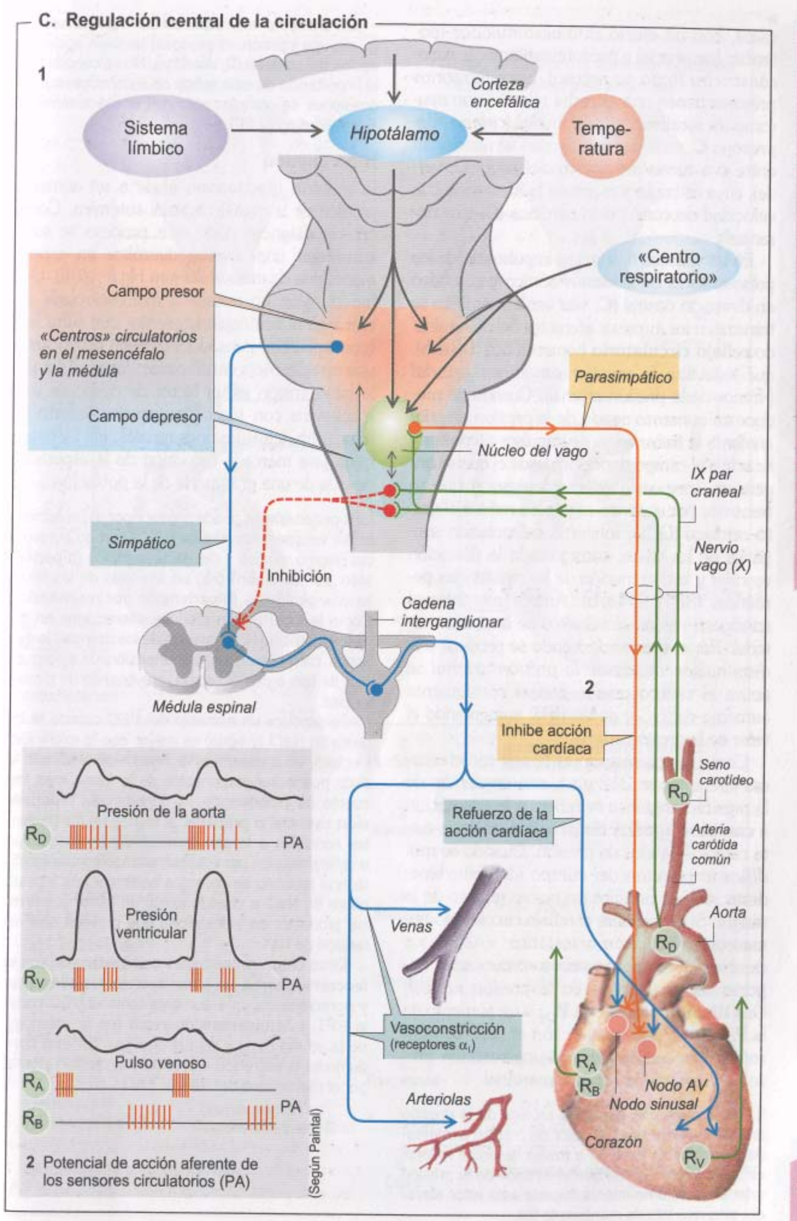
El control neuronal de la circulación arterial **(Bla/b)** se ejerce sobre las arterias pequeñas y las arterio/as grandes (v. 188) y el retorno venoso hacia el corazón (v. 204) se consigue a nivel de las nenas (modificando su capacidad de almacenar sangre). Ambos mecanismos se consiguen por vía simpática (Bl y v. 78 y ss.), siendo la noradrenalina el transmisor posganglionar (salvo en las glándulas sudoríparas). Se liga a los receptores oij-adrenérgicos vasculares y ejerce una acción uasoconsíríctora (B). La uasodi/afación se produce al desaparecer el tono simpático (BIb). Los vasos de las glándulas salivales (mayor excreción) y de los genitales (erección) suponen una excepción, ya que se dilatan bajo la influencia de los *estímulos paras/mpóticos,* mediados por sustancias vasoactivas (bradicinina o NO). Algunas neuronas liberan un potente vasodilatador CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

La coordinación neuronal de **la** circulación de **los órganos** se produce principalmente por dos vías: a) la ¡neruación *central* (cuando se activa un grupo muscular se produce una señal simultánea en la corteza cerebral hacia los centros circulatorios) o b) envío de información *neuronal* desde los órganos cuya actividad o metabolismo se ha modificado. Si se produce un conflicto entre los estímulos neuronales y los metabólicos locales, por ejemplo la excitación simpática durante el *esfuerzo muscular,* predominan los metabólicos, de forma que en el músculo activo se produce una vasodilatación, mientras que en el músculo en reposo la actividad simpática disminuye el flujo. La circulación de la piel se regula principalmente de forma neuronal y está implicada por un lado en la regulación de la temperatura (v. 224), mientras que cuando se produce una deficiencia de volumen, los vasos cutáneos se estrechan para garantizar un mayor aporte circulatorio a los órganos vitales, como el SNC o el corazón (ampollas cuando se centraliza la circulación; v. 218).

Cuando hace mucho frío se producen interrupciones periódicas de la vasoconstricción cutánea del mecanismo térmico *(reacción de Lewis) para* evitar lesiones tisulares. En este mecanismo intervienen los reflejos axonales: un impulso aferente originado en la piel actúa sobre los nervios vasculares directamente en la periferia. El mismo mecanismo subyace al enrojecimiento cutáneo al rascarse *(der-mografismo).*

El control central de la circulación (C) se realiza en centros de la médula y en la protuberancia. Reciben la información de los sensores circulatorios (= receptores), entre los que destacan los sensores del sistema de alta presión (sensores de distensión o *presión* en la aorta y la arteria carótida; $R_0$ en C), de los del sistema de baja presión (sensores de distensión en la vena cava y en las *aurículas;* $R_A$ y $R_B$ en C) y en el ventrículo izquierdo ($R_v$ en C). Estos sensores miden la presión *arterial,* la *frecuencia del pulso* ($R_0$ y $R_v$) y la presión de *llenado* en el sistema de baja presión (y de forma indirecta el *volumen sanguíneo),* por lo que los sensores A ($R_A$) reaccionan sobre todo con la contracción auricular, mientras que los sensores B ($R_B$) lo hacen con el llenado pasivo (C2). Cuando los valores detectados se alejan de los teóricos, se activan las áreas reguladoras del SNC («centros circu/aforios») que envían impulsos eferentes a los vasos y al corazón (D yv. 5, C2).

En el «centro circulatorio» existe lateralmente un *territorio presar* (C, rojo), cuyas neuronas (vías azules) envían de forma continua estímulos simpáticos hacia el corazón y los


C. Regulación central de la circulación

1
Corteza encefálica
Sistema límbico
Hipotálamo
Tempe-ratura
«Centro respiratorio»
Campo presor
«Centros» circulatorios en el mesencéfalo y la médula
Campo depresor
Parasimpático
Núcleo del vago
IX par craneal
Simpático
Inhibición
Nervio vago (X)
Cadena interganglionar
Médula espinal
2
Inhibe acción cardíaca
Seno carotídeo
R<sub>D</sub>
Refuerzo de la acción cardíaca
Arteria carótida común
Presión de la aorta
PA
Presión ventricular
R<sub>V</sub>
Venas
Aorta
Vasoconstricción (receptores α1)
Pulso venoso
R<sub>A</sub>
R<sub>B</sub>
Nodo AV
Nodo sinusal
Arteriolas
Corazón
(Según Paintal)

2 Potencial de acción aferente de los sensores circulatorios (PA)

vasos, con un efecto *cardioestimutador* (potencia, frecuencia) y predominantemente *vasoconstrictor (tono en reposo).* Estos territorios presores tienen una estrecha relación con neuronas de localización más medial (campo «depresor»; C, azul); ambos campos se relacionan entre sí a través del *núcleo del uago (C,* verde), cuya estimulación reduce la frecuencia y la velocidad de conducción cardíaca (C, vías naranjas).

En las vías que transmiten impulsos desde los presosensores de los senos aórtico **y** carotídeo en dirección central (C, vías verdes) también **se** transmiten los impulsos aferentes del denominado **reflejo** circulatorio homeostático (D3a/b), que estabiliza la presión sanguínea *arterial* («freno» de la presión arterial). Cuando se produce un aumento agudo de Ia presión arteria/ aumenta la transmisión de impulsos aferentes y se activa el campo depresor, desde el que se origina una respuesta refleja (depresora) que se transmite por el nervio vago para reducir el gasto cardíaco (GC) e inhibir la estimulación simpática de los vasos, consiguiendo la dilatación vascular y la disminución de las resistencias periféricas (RPT) (D4a/b). Ambos mecanismos consiguen reducir el aumento de la presión arterial. Por el contrario, cuando se produce una disminución aguda *de Ia presión arterial* se activa el campo presor, con el consiguiente aumento del GC y de las RPT, aumentando el valor de la presión arterial.

Como los presosensores tienen características diferentes (v. 312 **y s.),** esta regulación de la presión sanguínea se refiere a la adaptación a **cambios** agudos de presión, es decir, evita cambios agudos de presión. Cuando se *modifica Ia posición del cuerpo* (decúbito/bipedestación), se produce un nuevo reparto de la sangre. Si no existiera el reflejo circulatorio homeostático (reacción ortostáíica; v. 204), los cambios en el retorno venoso provocarían importantes oscilaciones en la presión arterial. Una disminución de la $P_{Oz}$ o un aumento de la $P_{CO2}$ *(relación cruzada con el centro respiratorio)* en sangre provoca una reacción presora, aumentando la presión arterial.

Si se produce una elevación crónica de Ia presión arterial *(hipertensión),* el valor de presión aumentada se estabiliza también a través de estos reflejos circulatorios, de forma que el «freno» de Ia presión arterial no sólo no Intenta impedir este valor elevado, sino que intenta mantenerlo fijo.

Un *aumento momentáneo del retomo venoso* (p. ej., una Infusión Intravenosa) también acelera Ia acción del corazón (D, derecha). No se conoce bien Ia Importancia de este *reflejo de Bainbridge,* que en ocasiones *se* complementa con el mecanismo de Frank-Starling (v. 202 y s.).

### Hipertensión

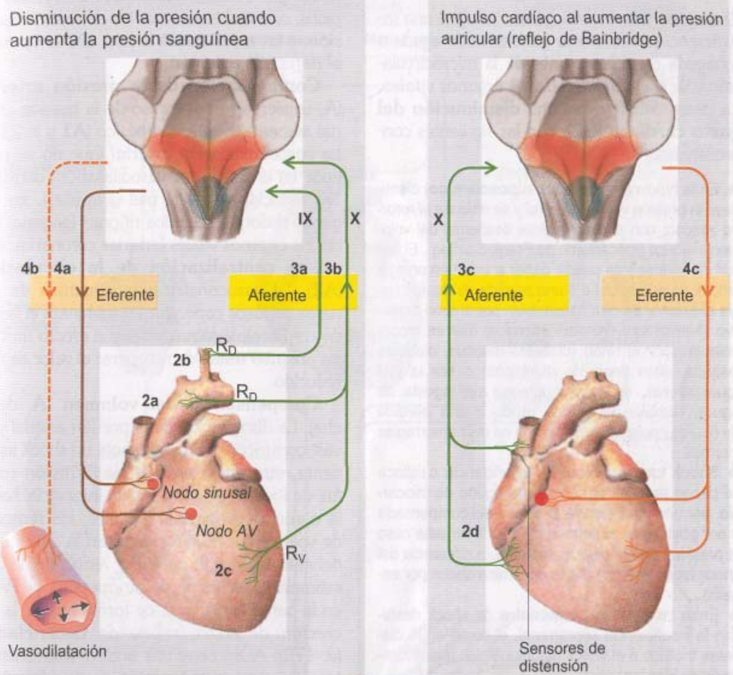
El término hipertensión alude a un aumento crónico de la presión arterial sistémica. Como criterio diagnóstico de este proceso se suele considerar una presión diastólica en reposo mantenida de más de 90 mm Hg (v. 206). Una hipertensión no tratada o mal controlada sobrecarga al ventrículo izquierdo, que sufre una hipertrofia compensadora y acaba provocando una insuficiencia cardíaca *izquierda.* Además, la hipertensión es un factor de riesgo de arerosc/erosis con sus consecuencias (infarto de miocardio, ictus, lesiones renales, etc.) y determina una marcada reducción de Ia esperanza de vida de una gran parte de la población.

La hipertensión se puede producir por a) un aumento del volumen extracelular (VEC) con un aumento del retorno venoso y del gasto cardíaco **(hipertensión por volumen)** o b) un aumento de las resistencias periféricas **(hipertensión por** resistencia). Como Ia hipertensión produce alteraciones en los vasos, aumenta Ia resistencia de los mismos, Io que acaba conviniendo una hipertensión de tipo a en otra de tipo *b* con el tiempo, provocando un círculo vicioso.

Se produce un aumento del VEC cuando Ia ingesta de NaCI (y agua) es mayor que Ia excreción. Por eso, un *aumento en Ia ingesta de NaCI* con Ia dieta puede ser responsable de Ia forma más frecuente *de* hipertensión, Ia denominada **hipertensión esencial o primaria,** al menos en los pacientes sensibles a Ia sal. También puede producirse una hipertensión por volumen cuando en una insuficiencia renal no se consigue equilibrar una Ingesta pobre en NaCI o cuando existe un tumor suprarrenal productor de aldosterona que provoca una retención de $Na^+$.

Otras causas importantes de hipertensión son el feocromocitoma, un tumor secretor de adrenalina y noradrenalina, que aumenta tanto el VEC como Ia RPT, y Ia **hipertensión renal** (en Ia estenosis de Ia arteria renal y las nefropatías). En este caso aumenta Ia secreción de reniña y Ia presión arterial por el mecanismo del RAA (v. 184).

## D. Reflejos circulatorios


Disminución de la presión cuando aumenta la presión sanguínea

Impulso cardíaco al aumentar la presión auricular (reflejo de Bainbridge)

| | | |
|---|---|---|
| **Aumenta la presión arterial** | **1. Estímulo** | **Aumenta el retorno venoso, aumenta la presión auricular** |
| Presosensores en la:<br>a) Aorta<br>b) Arteria carótida<br>c) Ventrículo izquierdo | **2. Receptor** | d) Sensores de distensión en las venas y la aurícula |
| a) N. glosofaríngeo (IX)<br>b) N. vago (X) | **3. Aferente** | c) N. vago (X) |
| a) Excitación del parasimpático<br>b) Inhibición del simpático | **4. Eferente** | c) Excitación del simpático |
| ↓ Bradicardia ↓ Disminuye el gasto cardíaco<br>↓ Vasodilatación ↓ Disminuyen las resistencias periféricas | **5. Respuesta** | Taquicardia, aumenta la potencia cardíaca |
| **Disminuye la presión arterial** | **6. Éxito** | **Aumenta el gasto cardíaco** |

## Shock cardiogénico

El término shock cardiogénico alude a una insuficiencia *circulatoria generalizada* aguda o subaguda con alteraciones de la microcirculación y de la circulación de *los órganos vitales.* La causa del shock es una disminución del **gasto** cardíaco (GC), con **las** siguientes consecuencias:

» En Ia hipovolemia **(shock hipovolémico)** disminuye Ia presión venosa central y se *dificulta el retorno venoso,* con el consiguiente descenso del volumen sistólico (mecanismo de Frank-Starling). El déficit de volumen se puede deber a una hemorragia *(shock hemorrégico)* o a una *pérdida de liquido hacia el exterior de* otra causa, bien por el tubo digestivo (hemorragia, vómitos intensos, diarrea incontrolable), por el riñon (diabetes mellitus, diabetes insípida, altas dosis de diuréticos) o por Ia piel (quemaduras, sudoración intensa sin ingesta de agua). También se puede producir una *pérdida de líquido hacía el interior,* como en las hemorragias Internas.

» **Shock cardiogénico.** La insuficiencia cardíaca se puede producir por un Infarto agudo de miocardio, por una Insuficiencia cardíaca descompensada o por obstáculos al llenado cardíaco. En este caso Ia *presión venosa central aumenta (a* diferencia del shock hipovolémico) (se Ie denomina shock por estasis).

» Entre las **causas hormonales** de shock destacan Ia insuficiencia suprarrenal, el coma en Ia diabetes mellitus o el shock hipoglucémico (por sobre-dosis de insulina).

» También puede disminuir el GC cuando se produce una *dilatación vascular periférica* con «almacenamiento» de Ia sangre, como sucede en el **shock anafiláctico** (alergias medicamentosas o alimentarias, picaduras de insectos) en el que se liberan sustancias vasoactlvas (histamina, entre otras).

Síntomas. Tanto *el* shock hipovolémico como el cardiogénico se caracterizan por una presión *arterial baja* (pulso débil), un *aumento de ¡a frecuencia cardíaca, ampollas* con sudoración fría (que no se produce en el shock por vasodilatación), menos excreción urinaria *(oliguria)* y una sed intensa.

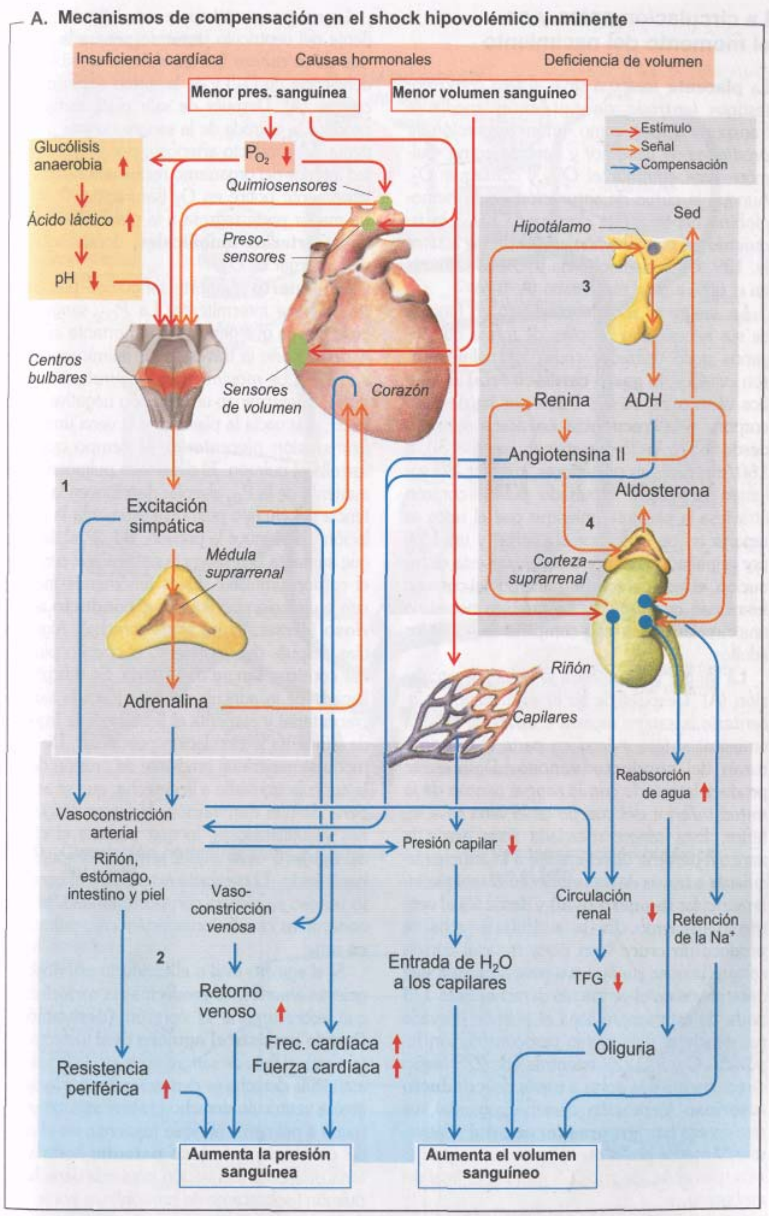
El cociente entre el pulso ($min^{\wedge 1}$) y Ia presión sistóli-ca (mm Hg) se denomina **índice del shock** y permite valorar el déficit de volumen: hasta 0,5 = normal o pérdida de sangre <10%; hasta 1 = pérdida de sangre <20-30%: shock inminente; hasta 1,5 = pérdida de sangre >30-50%: shock manifiesto.

La mayoría de los síntomas descritos se producen por las medidas contrarreguladoras del organismo para evitar el shock inminente (A). Entre éstas destacan los mecanismos rápidos, orientados a aumentar *de nuevo Ia presión,* y los mecanismos lentos, que se oponen *al déficit de volumen.*

**Compensación** de **la** presión arterial (A, izquierda). El descenso de la presión arterial aumenta el tono simpático (Al y v. 2141 La uasoconstricción *arterial* (que no se produce en el shock por vasodilatación) deriva el GC reducido desde la piel (ampollas), los órganos abdominales y los ríñones (oliguria) hacia los órganos vitales (arterias coronarias, encéfalo): centralización de la circulación (A2). La uasoconstricción simpática *de loa vasos venosos capacitantes* (aumenta el llenado cardíaco), la taquicardia y el *efecto inotropo positivo* tratan de recuperar el valor de GC reducido.

Compensación del volumen (A, derecha). La disminución de la presión arterial y la vasoconstricción periférica ante un shock inminente *reducen la presión de filtración capilar,* de forma que entra líquido intersticial hacia la corriente sanguínea. Además, los sensores de volumen auriculares detectan la deficiencia del mismo *(presión auricular reducida),* lo que estimula la secreción de atriopeptina (= PAN) en la pared auricular y, de forma refleja, la secreción *de ADH* (reflejo de Gauer-Henry) (v. 170). ADH tiene una acción vasoconstrictora (receptores $V_1$) y *retiene* agua (receptores $V_2$). La disminución de la presión arterial a nivel renal aumenta la liberación de *renina,* de forma que se activa el mecanismo RAA (v. 184). Si se consigue evitar el shock, poste nórmente se recuperarían los eritrocitos perd dos (aumenta la síntesis de *eritropoyetina* renal; v. 88) y las proteínas plasmáticas aumentando la síntesis hepática.

Cuando el organismo no consigue evitar el shoe *sin ayuda* exterior (infusiones, etc.) con las medida compensadoras descritas, se produce un **shoe manifiesto.** Si Ia presión sistólica se mantiene <90 mm Hg o Ia presión media <60 mm Hg (incluso reponiendo el volumen: *shock retrasado),* Ia hipoxia acaba produciendo *lesiones orgánicas,* que pueden culminar en casos graves en el **fallo** multior-**gánico.**



**A. Mecanismos de compensación en el shock hipovolémico inminente**

Insuficiencia cardíaca
Causas hormonales
Deficiencia de volumen
Menor pres. sanguínea
Menor volumen sanguíneo
Estímulo
Señal
Compensación
Glucólisis anaerobia ↑
Ácido láctico ↑
pH ↓
$P_{O_2}$ ↓
Quimiosensores
Preso-sensores
Centros bulbares
Sensores de volumen
Corazón
Hipotálamo
Sed
3
Renina
ADH
Angiotensina II
Aldosterona
4
Corteza suprarrenal
1
Excitación simpática
Médula suprarrenal
Adrenalina
Riñón
Capilares
Reabsorción de agua ↑
Vasoconstricción arterial
Riñón, estómago, intestino y piel
Presión capilar ↓
Vaso-constricción venosa
2
Retorno venoso ↑
Frec. cardíaca ↑
Fuerza cardíaca ↑
Resistencia periférica ↑
Entrada de $H_2O$ a los capilares
Circulación renal ↓
TFG ↓
Oliguria
Retención de la $Na^+$
Aumenta la presión sanguínea
Aumenta el volumen sanguíneo

## La circulación antes y en el momento del nacimiento

La **placenta** materna sirve al feto como «intestino» *(entrada de nutrientes* mediante transporte activo), como «riñon» *(excreción de productos de desecho)* y también como «pulmón» para *eliminar el* $CO_2$ y conseguir $O_2$. Aunque la curuo *de saturación de Ia hemoglobina* del feto está desplazada hacia la *izquierda* en comparación con la de los adultos (v. 129, C), la hemoglobina sólo está saturada en el 60% a nivel placentario (A, 0,6).

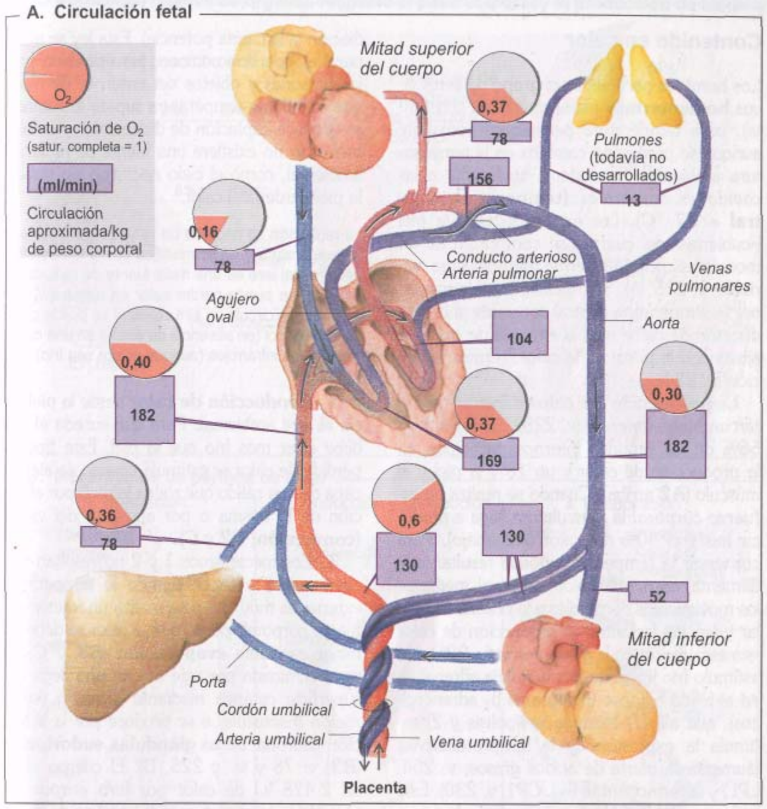
La sangre se *reparte* en el feto en función de sus necesidades propias, de forma que órganos poco utilizados como los pulmonares son evitados. El gasto **cardíaco** fetal (de ambos ventrículos) es 0,2 1/min por kg de peso corporal y la frecuencia cardíaca aumenta desde 65/min (5.ª semana) hasta 130 a 160/min en fases posteriores. Un 50% del volumen de sangre expulsado por el corazón atraviesa la placenta, mientras que el resto se reparte en un 35% por el cuerpo y un 15% por el pulmón fetal. Para conseguir esta distribución, el lado derecho e izquierdo del corazón funcionan en *paralelo,* sin que sea necesaria una circulación en serie completa como en los adultos.

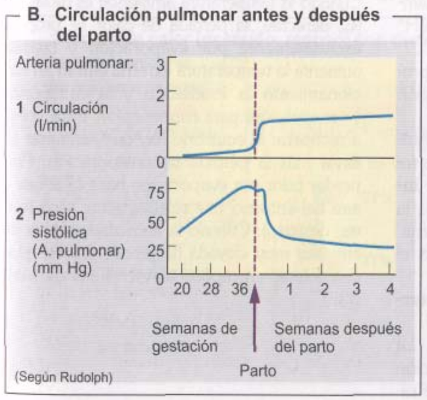
La sangre fetal muestra la siguiente circulación (A). Después de su *arterialización placentaria* la sangre regresa a través de la vena umbilical al feto y llega en parte al hígado a través del conducto **venoso.** Después se produce la *mezcla con Ia sangre venosa de Ia mitad inferior del cuerpo* en la vena cava inferior. Esta sangre mezclada llega desde la aurícula derecha directamente a la aurícula izquierda a través de un orificio en el tabique interauricular **(agujero oval)** y desde allí al ventrículo izquierdo. En la aurícula derecha se produce un cruce (con poca mezcla) con *la sangre venosa de Ia vena cava superior,* que desemboca en el ventrículo derecho. Sólo 1/3 parte de esta sangre llega al pulmón (elevada resistencia al flujo por la vasoconstricción hipóxica; C y v. 122), mientras que 2/3 llegan directamente a la aorta a través del conducto arterioso (derivación derecha-izquierda), ya que en ella hay una presión arterial relativamente menor por la *menor resistencia periférica* (placenta), de unos 65 mm Hg al final del embarazo.

La sangre parcialmente arterializada proceJ dente del ventrículo izquierdo pasa a las artel rías de *Ia cabeza* (¡el encéfalo es sensible a IaJ deficiencia de $O_2$!) y de la mitad superior del *cuerpo* (A). Después de salir estas ramas, se] produce la entrada de la sangre venosa proce-1 dente del conducto arterioso, por lo que la mi-.' tad inferior del organismo recibe una sangre re-, lativamente pobre en $O_2$ (saturación: 0,3; A). La mayor parte regresa a la placenta a través) de las arterias **umbilicales,** donde se vuelJ ven a cargar de $O_2$.

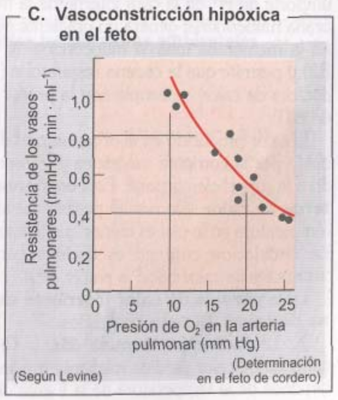
En el parto el aporte sanguíneo placentario se hace intermitente. La $P_{CO_z}$ sanguínea aumenta, lo que genera un importante estímuH lo respiratorio (a través de los quimiosensores; v. 132). Los mouimientos ínspiraíorios pro-] ducidos determinan una presión negativa en el tórax, que vacía la placenta y la vena umbilical ¡ ftrans/usión *placentaria),* al tiempo que desarrolla el pulmón. El desarrollo pulmonar y el aumento de la $P_{02}$ alveolar disminuyen la resistencia del circuito pulmonar (aumenta la circulación y disminuye la presión; **Bl,**2), al tiempo que aumenta la resistencia sistémica al cerrarse el cordón umbilical. Estos fenómenos modifi-i can la dirección del flujo en el conducto arte-! rioso (derivación izquierda-derecha). Algunos ' días después del nacimiento el circuito pulmo- · nar contiene sangre de la aorta. Se dificulta el I llenado de la aurícula derecha (falta la sangre ¡ placentaria) y aumenta el llenado de la izquierda (aumenta la circulación pulmonar). De este modo se genera un gradiente de presión desde la aurícula izquierda a la derecha, que se acompaña de una disminución de las prostaglandinas vasodilatadoras, lo que permite el cierre del **agujero oval** unas 2 semanas después del nacimiento. El conducto arterioso **y** el conducto venoso se cierran con posterioridad, lo que conecta las circulaciones sistémica **y** pulmonar **;** en serie.

Si el agujero oval o el conducto arterioso siJ guieran abiertos, se produciría un cortocircuito ***i*** que sobrecargaría el corazón (derivación). Cuando persiste **el agujero oval** (defecto del] tabique), el flujo de sangre es: aurícula izquierda a aurícula derecha (= derivación izquierda-derecha) a ventrículo derecho (¡sobrecarga de volumen!) a pulmón a aurícula izquierda; en el casoj del conducto arterioso patente: aorta a arl teria pulmonar (derivación izquierda-derecha) **3j** pulmón (¡sobrecarga de presión!) **y** a aorta.


A. Circulación fetal


B. Circulación pulmonar antes y después del parto

(Según Rudolph)


C. Vasoconstricción hipóxica en el feto

(Según Levine)
(Determinación en el feto de cordero)

# g Contenido en calor y termorregulación

## Contenido en calor

Los hombres pertenecen al grupo de seres vivos homeotermos (de temperatura constante), cuya temperatura permanece constante aunque se produzcan cambios en la temperatura ambiental. Esto afecta solamente a las cauidades *corporales* (temperatura central = 37 $^0$C). Las extremidades y la piel («cubiertas» del cuerpo) se comportan de un modo casi po/qui/iotermo (temperatura variable; v. 225, A). Sólo resulta posible mantener la temperatura central constante si la producción *de calor* más la *entrada de calor* se ajusta con la *pérdida de calor:* termorregulación (v. 224).

La **producción** de **calor** depende del intercambio de *energía* (v. 228). *En reposo* un 56% de los órganos internos participan en la producción de calor y un 18% la piel y el músculo (A2 arriba). Cuando se realiza un *esfuerzo corporal* la musculatura llega a producir hasta el 90% del calor (A2 abajo). Para conservar la temperatura puede resultar fundamental conseguir calor adicional mediante los movimientos corporales y la tiritona muscular y (en los lactantes) la producción de calor «sin escalofríos» en la grasa parda (v. 225). Un estímulo frío libera de forma refleja adrenalina en el tejido adiposo (receptores ($S_3$ adrenérgi-cos), que allí: 1) estimula la lipólisis y 2) estimula la expresión de la lipoproteinlipasa (aumenta la oferta de ácidos grasos; v. 254, LPL) y la termogenina (= UCPl, v. 230). Este uniporte de $H^+$ de la cara interna de la membrana mitocondrial genera un gradiente de $H^+$ en la membrana interna mitocondrial (v. 17, B2) y permite que la cadena respiratoria (productora de calor) se acople con la producción de ATP.

El calor producido en el organismo es distribuido por la corriente sanguínea **y** transportado a la superficie corporal. Esta corriente interna de **calor** sólo resulta posible cuando la temperatura en la piel es menor que la interna. La dren/ación *cutánea* es decisiva para el transporte de calor hacia la piel (v. 224).

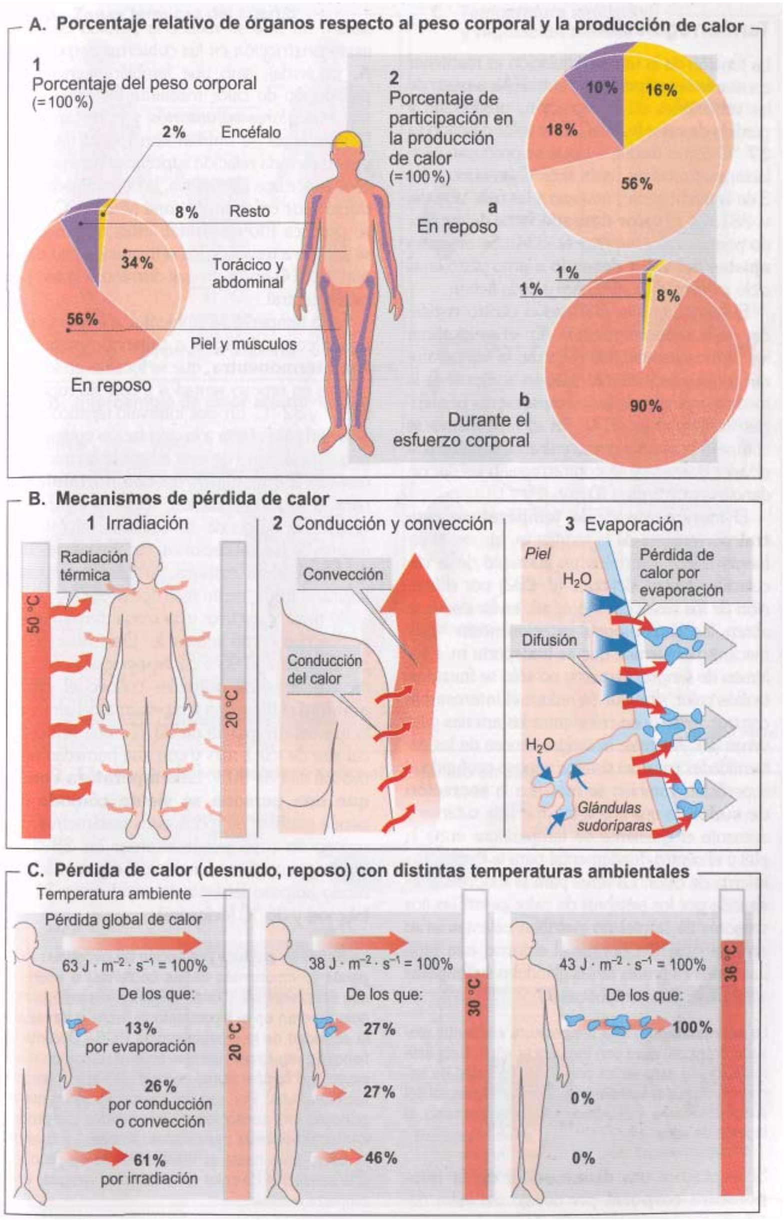
En la pérdida de **calor** (corriente externa **de calor) (B)** están implicados:

**1.** La radiación térmica **(Bl y C).** La cantidad de calor perdida mediante irradiación depende de la temperatura de la fuente de radiación (a la cuarta potencia). Esta ley se aplica para la superficie cutánea, pero también para las personas **y** objetos del entorno, de modo que cuando su temperatura supera la cutánea se produce captación de dicho calor **y** si fuera menor (o no existiera una fuente de radiación ambiental, como el cielo nocturno sin nubes) la piel perdería el calor.

La **radiación** no necesita un vehículo para transmitir temperatura y no se modifica por la temperatura del aire (¡el aire es una mala fuente de radiación!); por eso, se puede perder calor en una habitación fría, aunque circule un aire cálido, y se puede ganar calor en el sol (en ausencia de aire) o en una cámara de rayos infrarrojos (aunque el aire sea frío).

**2.** Conducción de **calor** desde la piel hacia el aire ambiental. Para que suceda el aire debe estar **más** frío que la piel. Este tipo da pérdida de calor se estimula cuando se aleja la capa de aire cálido que rodea la piel, por elevación de la misma o por aumento del viento (convección; **B2 y** C).

3. Los mecanismos 1 y 2 no resultan suficientemente eficaces cuando la temperatura externa es muy alta o se realiza un intenso esfuerzo corporal, por lo que el calor se debe eliminar mediante evaporación (B3 y C). H agua eliminada por este mecanismo llega a la superficie cutánea mediante *difusión (sudoración insensible)* o se produce por la activación neurona! de las glándulas sudoríparas (B3; v. 78 y ss. y 225, D). El cuerpo elimina 2.428 kJ de calor por litro euaporado. Cuando la temperatura ambiental es de 36 $^0$C (C, derecha), la pérdida de calor se produce exclusivamente por evaporación y cuando aumenta la temperatura externa entran en funcionamiento la irradiación y la conducción (= convección) para captar *calor.* Para volver a recuperar el equilibrio hay que aumentar todavía más la pérdida por evaporación. Para perder calor por evaporación hace falta que el aire del entorno esté relativamente seco (sauna, desierto). Cuando la humedad relativa del aire sea muy elevada (trópicos), sólo se pueden tolerar en reposo temperaturas de hasta 33$^0$C.


A. Porcentaje relativo de órganos respecto al peso corporal y la producción de calor
1
Porcentaje del peso corporal
(=100%)
2%
Encéfalo
8%
Resto
34%
Torácico y abdominal
56%
Piel y músculos
En reposo
2
Porcentaje de participación en la producción de calor
(=100%)
10%
16%
18%
56%
a
En reposo
1%
1%
8%
90%
b
Durante el esfuerzo corporal
B. Mecanismos de pérdida de calor
1 Irradiación
Radiación térmica
50 °C
20 °C
2 Conducción y convección
Convección
Conducción del calor
3 Evaporación
Piel
$H_2O$
Pérdida de calor por evaporación
Difusión
$H_2O$
Glándulas sudoríparas
C. Pérdida de calor (desnudo, reposo) con distintas temperaturas ambientales
Temperatura ambiente
Pérdida global de calor
63 J · m⁻² · s⁻¹ = 100%
De los que:
13%
por evaporación
26%
por conducción o convección
61%
por irradiación
20 °C
38 J · m⁻² · s⁻¹ = 100%
De los que:
27%
27%
46%
30 °C
43 J · m⁻² · s⁻¹ = 100%
De los que:
100%
0%
0%
36 °C

## Termorregulación

La función de la termorregulación es mantener constante la temperatura central **(A),** a pesar de las variaciones en la captación, producción **y** pérdida de calor (v. 222). Este valor deseado es **37 $^{0}$C** como media, aunque se producen oscilaciones diarias de hasta **0,6** $^{0}$C (mínimo a las **3** de la madrugada **y** máximo a las **6** de la tarde; v. 381, C). **El valor** deseado viene determinado por un *«reloj interno»* (v. 334). Se observan ajustes del **valor** deseado a largo plazo en el ciclo menstrual (v. 299, **A3) y** en la fiebre.

El hipotálamo (v. 330) es el centro regulador de la termorregulación. En él se localizan los termosensores, que registran la temperatura central y reciben información adicional de la médula espinal y de los termosensores periféricos de la piel (v. 314). En el hipotálamo se compara la temperatura central (valor real) con el valor deseado y se contrarregulan las discordancias entre ambas (D y v. 4 y s.).

El incremento de la temperatura central por encima de la teórica (p. ej., en el esfuerzo físico) determina un aumento de la circulación interna de calor (v. 222) por di/αία-ción *de los vasos cutáneos;* así. en los dedos se abren las anastomosis arteriouenosas. Este mecanismo permite que se transporte más volumen de sangre/tiempo y no sólo se transporta más calor, sino que se reduce el intercambio *contracorriente* de calor entre las arterias y las venas (B). Además, la sangre venosa de las extremidades pasa del sistema venoso profundo al superficial. También se modifica la secreción de sudor, lo que enfría la superficie cutánea y aumenta el gradiente de temperatura entre la piel y el centro, fundamental para la circulación interna de calor. La señal para la sudoración es emitida por los sensores de calor *centrales* (los sensores de la piel no perciben calentamiento en esta situación porque el entorno está frío). Las fibras eferentes de las glándulas sudoríparas son colinérgicas simpáticas (D).

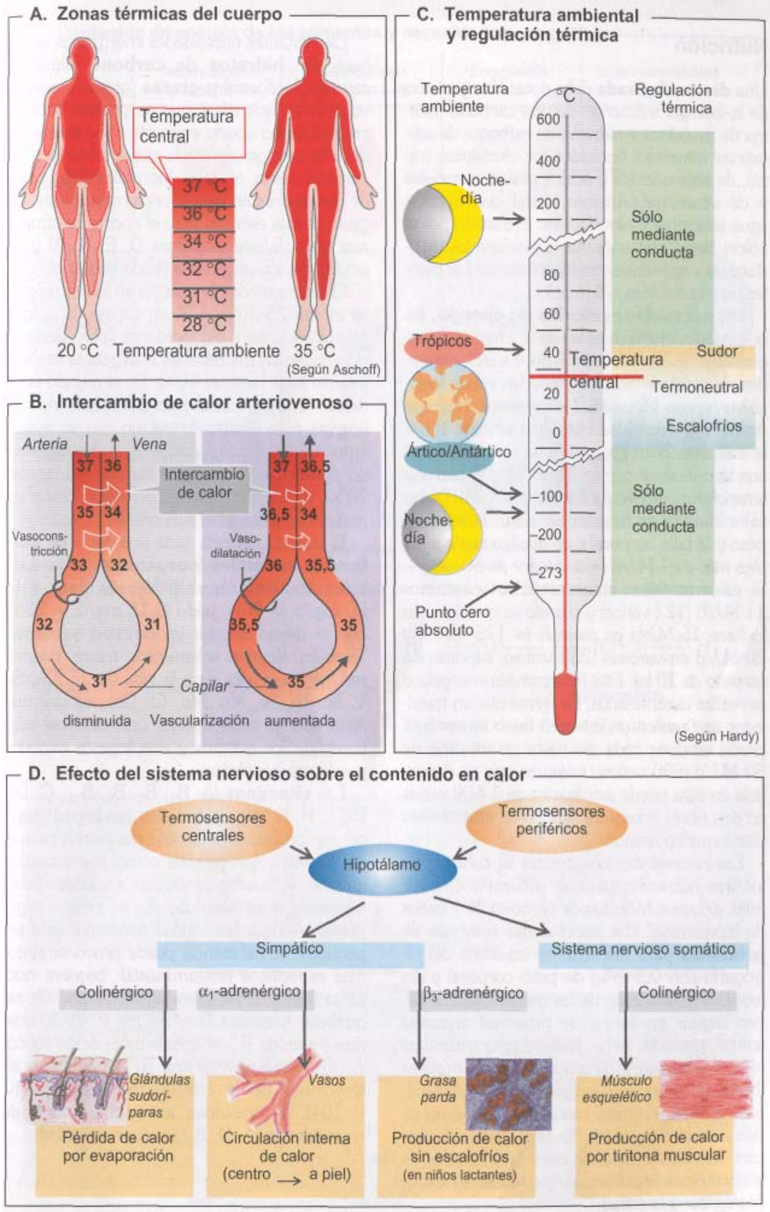
La aclimatación a una temperatura ambiental elevada (trópicos) dura con frecuencia años. Esta aclimatación se caracteriza por: 1) la velocidad de secreción de sudor aumenta; 2) el contenido en sal del sudor disminuye, y 3) aumenta la sed y, por tanto, la ingesta de agua.

Si se produce una disminución de **la** temperatura **corporal** por debajo del valor deseado, no sólo se reduce la pérdida de calor (uasoconsíricdón en /as cubiertas *corporales*-, A, izquierda), sino que también aumenta lai producción de calor mediante los *movimientos musculares voluntarios* y la tiritona (D). Los lactantes se enfrían con mucha facilidad por su elevada relación superficie/volumen. En *]* ellos existe una alternativa, la denominada producción de calor sin tiritona (v. 222). Cuando se produce frío ambiental, estas tres medidas se activan a través de los sensores de *frío de Ia piel* (v. 314) antes de que disminuya la temperatura central.

En la temperatura ambiental, a la que se res-l ponde con sudoración o tiritando, existe una zona termoneutra, que se localiza en los pa-S cientes en reposo sentados y casi sin ropa en-j tre 27 y 32 $^{0}$C. En este intervalo térmico la rej gulación sólo afecta a la circulación cutánea. El pequeño tamaño de este intervalo térmico demuestra la importancia del comportamiento para la termorregulación, incluido el tipo del vestido, la búsqueda de sombras, el calentamiento de las habitaciones, etc. En situaciones de temperatura extrema, el comportamiento resulta el instrumento más decisivo (C).

A nivel subjetivo esta zona termoneutra se describe como agradable. Esta situación sel produce para el 95% de las personas con unaj ropa y actividad normales cuando el clima ambiental tiene una temperatura del aire y de la irradiación (pared) de 23 $^{0}$C, una velocidad del aire de <0,1 m/s y con una humedad relativa del aire de 50%. La temperatura con **la que** una persona se sienta cómoda depende también de todos estos parámetros. En reposo sin ropa puede alcanzar los 28 $^{0}$C y en el agua oscila en función del espesor del panículo adiposo (aislante térmico) entre 31 $^{0}$C (obesos) y 36 $^{0}$C (delgados).

La fiebre se produce por acción de *pirógenos exó-genos* (componentes de las bacterias) o *endógenos* (interleucinas y otras citocinas macrofágicas), que generan en el hipotálamo Ia fiebre a través de Ia actividad de Ia prostaglandina $PGE_2$. Durante Ia fiebre, Ia regulación térmica se realiza con un nivel mayor de temperatura, ya que *el valor deseado también sube.* Por eso, el cuerpo experimenta al principio una sensación de frío relativa (se producen contracciones musculares: *tiritones)* y cuando j Ia fiebre baja hasta el valor deseado se produce j una sensación de calor con dilatación vascular y se empieza a sudar.



A. Zonas térmicas del cuerpo

Temperatura central
37 °C
36 °C
34 °C
32 °C
31 °C
28 °C
20 °C
Temperatura ambiente
35 °C

(Según Aschoff)

B. Intercambio de calor arteriovenoso

Arteria
Vena
37
36
Intercambio de calor
35
34
Vasoconstricción
33
32
32
31
31
Capilar
disminuida
Vascularización
aumentada
37
36,5
36,5
34
Vasodilatación
36
35,5
35,5
35
35

C. Temperatura ambiental y regulación térmica

Temperatura ambiente
°C
Regulación térmica
600
400
Noche-día
200
Sólo mediante conducta
80
60
Trópicos
40
Temperatura central
Sudor
20
Termoneutral
0
Escalofríos
Ártico/Antártico
–100
Noche-día
–200
Sólo mediante conducta
–273
Punto cero absoluto

(Según Hardy)

D. Efecto del sistema nervioso sobre el contenido en calor

Termosensores centrales
Termosensores periféricos
Hipotálamo
Simpático
Sistema nervioso somático
Colinérgico
α1-adrenérgico
β3-adrenérgico
Colinérgico
Glándulas sudoríparas
Vasos
Grasa parda
Músculo esquelético
Pérdida de calor por evaporación
Circulación interna de calor (centro → a piel)
Producción de calor sin escalofríos (en niños lactantes)
Producción de calor por tiritona muscular

## Nutrición

Una dieta adecuada debe dotar al organismo de la energía suficiente, de una cantidad mínima de proteínas e hidratos de carbono, de sustancias minerales (incluidos los elementos traza), de aminoácidos **y** ácidos grasos esenciales **y** de vitaminas. Además, tiene que aportar agua suficiente **y** para facilitar el tránsito por el colon debe contener los denominados residuos, componentes no digeribles de las plantas, como celulosa o lignina.

Las necesidades diarias de **energía,** las que cubren el intercambio de energía y el rendimiento (1 J/s = 1 vatio = 86,4 kJ/d), dependen de muchos factores y pueden variar incluso en reposo (necesidad en reposo). Hay que definir una necesidad *basal* que se mide 1) por la mañana; 2) en ayunas; 3) en reposo; 4} con una temperatura corporal normal, y 5) con una temperatura ambiental cómoda (v. 224). Dicho valor cambia en función del sexo, la edad, el peso y la talla corporal y en adultos viene a ser algo más de 7 MJ/d (= alrededor de 80 vatios). El esfuerzo físico aumenta dicho valor unos 11 MJ/d (127 vatios) y cuando es muy intenso lo hace 15 MJ/d en mujeres (= 175 vatios) y 20 MJ/d en varones (230 vatios), suponiendo un peso de 70 kg. Este intercambio *energético* se realiza durante años, de forma que un trabajador que realice un esfuerzo físico importante puede emplear cada día hasta un máximo de 50 MJ/d (600 vatios), mientras que un deportista de élite puede emplear hasta 1.600 vatios en dos horas (maratón), siendo su intercambio diario mucho menor.

Las necesidades energéticas se cubren con los tres nutrientes básicos: *albúmina (proteínas), grasas e hidratos de carbono* (B y textos de bioquímica). Las necesidades mínimas de proteínas para mantener el equilibrio del nitrógeno son 0,5 gAg de peso corporal y día *(equilibrio mínimo),* de las que la mitad se deben ingerir en forma de proteínas animales (carne, pescado, leche, huevos) para garantizar el aporte necesario de aminoácidos esencia/es (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina; en niños también arginina). No se suelen encontrar cantidades suficientes de estos aminoácidos en las proteínas vegetales, lo que reduce su «ua/or *biológico» a* la mitad.

Las restantes necesidades energéticas se cubren con hidratos de carbono (almidón azúcar, glucógeno) **y grasas** (grasas y aceites vegetales y animales), que se pueden sustituii entre sí como aporte energético. Se puede reducir la energía aportada por los hidratos de carbono hasta el 10% (normal 60%), antes de que aparezcan alteraciones metabólicas. La grasa resulta esencial para el aporte de Dita minas *liposolubles* (vitaminas D, E, K, A) y de ácidos grasos esencia/es (ácido linoleico).

El aporte medio de energía en forma de grasa es del 25-30% (1/3 en forma de ácidos grasos esenciales) (A), pero este valor aumenta si lo hacen las necesidades energéticas (trabajo intenso llega hasta el 40%). En el mundo occidental se ingiere una dieta demasiado rica en energía para el tipo de trabajo que se realiza (grasas en lugar de hidratos de carbono), siendo destacable el consumo de alcohol (aprox. 30 y/g). La consecuencia de esta excesiva ingesta energética es el sobrepeso.

El cuerpo necesita toda una serie de sustancias minerales inorgánicas: sobre todo calcio (800 mg/d. v. 290 y s.), hierro (10-20 mg/d; v. 90) y yodo (0,15 mg/d; v. 288), que se deben aportar en cantidad suficiente. También algunos *«elementos traza»* pueden resultar esenciales para la vida (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co), aunque una dieta normal suele aportar una cantidad adecuada de los mismos y una ingesta excesiva puede resultar tóxica.

Las vitaminas (A, $B_1$, $B_2$, $B_6$, $B_{12}$, C, $D_2$, $D_3$, E, H, $K_1$, $K_2$, ácido fólico, ácido pantoténi-co) son productos orgánicos necesarios para el metabolismo (en general como coenzimas) y que no *se pueden sintetizar en la cantidad necesaria o en absoluto por el propio organismo.* Aunque la cantidad necesaria suele ser pequeña, su deficiencia puede provocar síntomas específicos *(avitaminosis):* ceguera nocturna (vitamina A), escorbuto (vitamina C), raquitismo (vitamina D = calciol; v. 292), anemia (vitamina $B_{12}$ = cobalamina; ácido fólico; v. 90), beri-beri (vitamina $B_1$ = tiamina) y alteraciones de la coagulación (vitamina K; v. 104). En ocasiones, la ingesta excesiva de una vitamina (A, D, $B_3$) produce toxicidad.

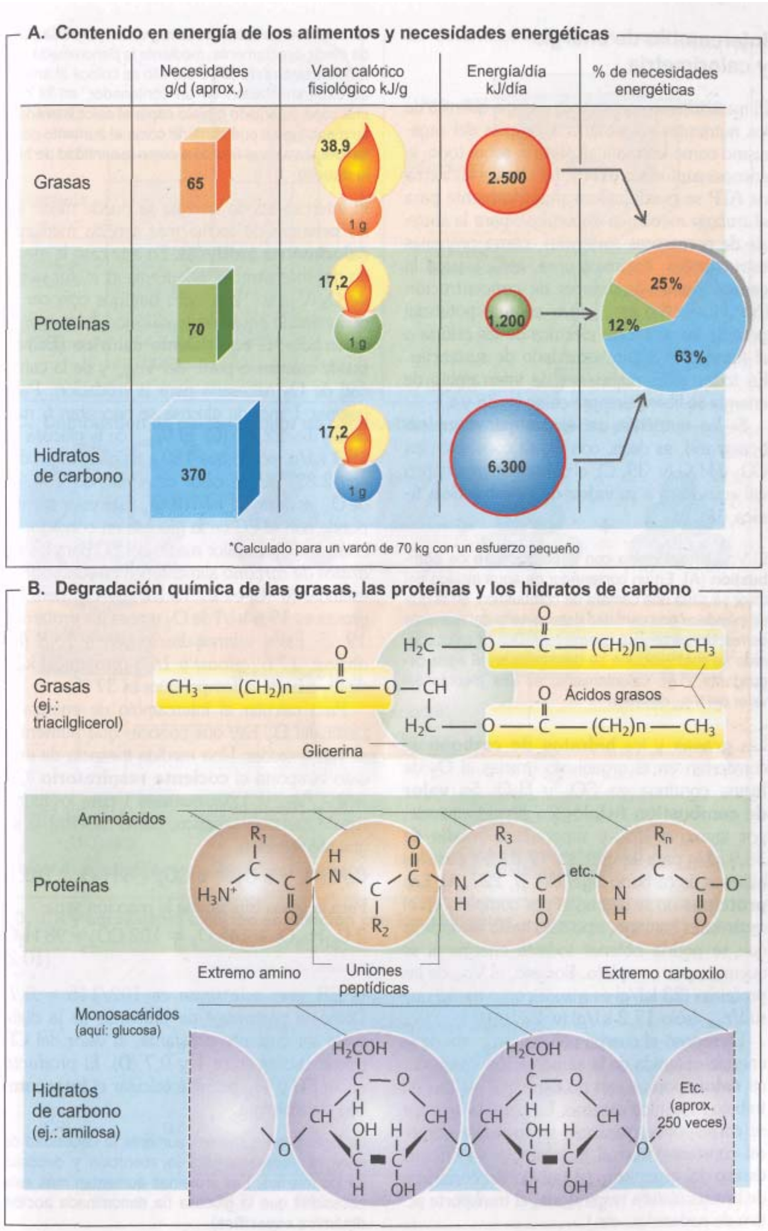

A. Contenido en energía de los alimentos y necesidades energéticas
Necesidades g/d (aprox.)
Valor calórico fisiológico kJ/g
Energía/día kJ/día
% de necesidades energéticas
Grasas
65
38,9
1 g
2.500
Proteínas
70
17,2
1 g
1.200
25%
12%
63%
Hidratos de carbono
370
17,2
1 g
6.300
*Calculado para un varón de 70 kg con un esfuerzo pequeño
B. Degradación química de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono
Grasas
(ej.: triacilglicerol)
$CH_3$ — $(CH_2)n$ — C — O — CH
$H_2C$ — O — C — $(CH_2)n$ — $CH_3$
Ácidos grasos
Glicerina
Aminoácidos
Proteínas
$R_1$
$H_3N^+$
$R_2$
$R_3$
$R_n$
etc.
Extremo amino
Uniones peptídicas
Extremo carboxilo
Monosacáridos
(aquí: glucosa)
Hidratos de carbono
(ej.: amilosa)
$H_2COH$
CH
OH
Etc.
(aprox. 250 veces)

Tabla 10.1 Nutrición

## Intercambio de energía y calorimetría

El metabolismo convierte la energía química de los nutrientes en sustancias propias del organismo como **la** creatinafosfato **y,** sobre todo, **la** adenosinatrifosfato **(ATP).** La energía en forma de ATP se puede utilizar posteriormente para el trabajo *mecánico* (músculos), para la síntesis de numerosas sustancias, como proteínas estructurales, enzimas, urea, etc., y para la generación de gradientes de concentración ($Na^+$, $Ca^{2+}$ $K^+$, etc.), cuya energía potencial permite la excitación eléctrica de las células o el transporte activo secundario de sustancias. En todas estas reacciones de intercambio de energía se libera siempre *calor* (v. 38 y s.).

Si los nutrientes se oxidan por completo («queman»), es decir, con $O_2$ se convierten en $CO_2$ **y** $H_2O$ (v. 39, C), el contenido energético útil equivaldrá a su **valor** de **combustión física** (Vc$_1$J.

El VCf$_{13}$ se determina con el **calorímetro de combustión** (A). En un contenedor *de* agua aislado del calor se sitúa una cámara de combustión, en Ia que se introduce una cantidad determinada del nutriente correspondiente y se quema (con $O_2$). El calor liberado en esta reacción se determina en el agua circundante, cuyo calentamiento es una medida del valor del Vc$_{fis}$ deseado.

Las **grasas y** los hidratos de carbono se convierten en el organismo gracias al **$O_2$** de forma continua en $CO_2$ **y** $H_2O$. Su **valor** de combustión fisiológica (Vc$_{fls}$J equivale, por tanto, al Vcf$_{ls}$ y supone una *media* de 38,9 kj/g para las grasas y 17,2 kJ/g para los hidratos de carbono digeribles (v. 227, A). Las proteínas no se degradan por completo en el organismo humano, sino sólo hasta urea, de la que se podría obtener todavía energía si se quemara por completo. Por eso, el Vc$_{fis}$ de las proteínas (23 kj/g) es mayor como media que su Vc$_{,isio}$ (sólo 17,2 *tí/51* (v. 227, A).

En reposo el cuerpo utiliza gran parte de la energía obtenida de la alimentación en producir **calor,** porque casi no tiene que *realizar* un trabajo mecánico externo. La pérdida de calor se corresponde (para una temperatura corporal constante) con el intercambio de energía dentro del organismo (el trabajo del corazón y de la musculatura respiratoria, el transporte activo de sustancias, etc.).

La cantidad de calor liberada por el cuerpo se puede medir directamente, mediante Ia denominada **calorimetría directa** (B). Para ello se coloca al animal de experimentación en un contenedor, en el que una capa de líquido o hielo capta el calor liberado y su magnitud se puede medir como el aumento de Ia temperatura en el liquido o como Ia cantidad de hielo disuelto.

El intercambio de energía se puede medir en las personas de forma más sencilla mediante calorimetría indirecta. En este caso la medida *del intercambio de energía es el consumo de $O_2$* ($V_{02}$; v. 120), pero hay que conocer el denominado *equivalente calórico* del nutriente «quemado». El equivalente calórico **(EC)** se puede calcular a partir del Vq$_{1510}$ y de la cantidad de $O_2$ necesaria para la oxidación. Para quemar 1 mol de glucosa se necesitan 6 mol de $O_2$ (6 · 22,4 1) (C). El Vq$_{1510}$ de la glucosa es 15,7 kj/g, por lo que 180 g de glucosa producen 2.827 W de calor consumiendo 134,4 1 de $O_2$, es decir, 21 kJ/1 de $O_2$. Este valor corresponde con el EC de Ia glucosa en condiciones estándar (C). El valor medio del EC para los hidratos de carbono alimentarios en condiciones estándar (O $^0$C) es 21,15 kJ/1 de $O_2$, para las grasas es 19,6 kJ/1 de $O_2$ y para las proteínas 19,65. Estos valores disminuyen a *18,8 (hidratos), 17,6 (grasas)* y *16,8 (proteínas)* kJ/1 de $O_2$ cuando la temperatura es 37 $^0$C.

Para calcular el intercambio de energía a partir del EC hay que conocer *qué* nutrientes se van a oxidar. Una medida inexacta de este dato la aporta el cociente respiratorio (CR = $V_{CO2}/V_0$ ; v. 120), que vale 1 para los hidratos de carbono sencillos, como muestra la siguiente reacción:

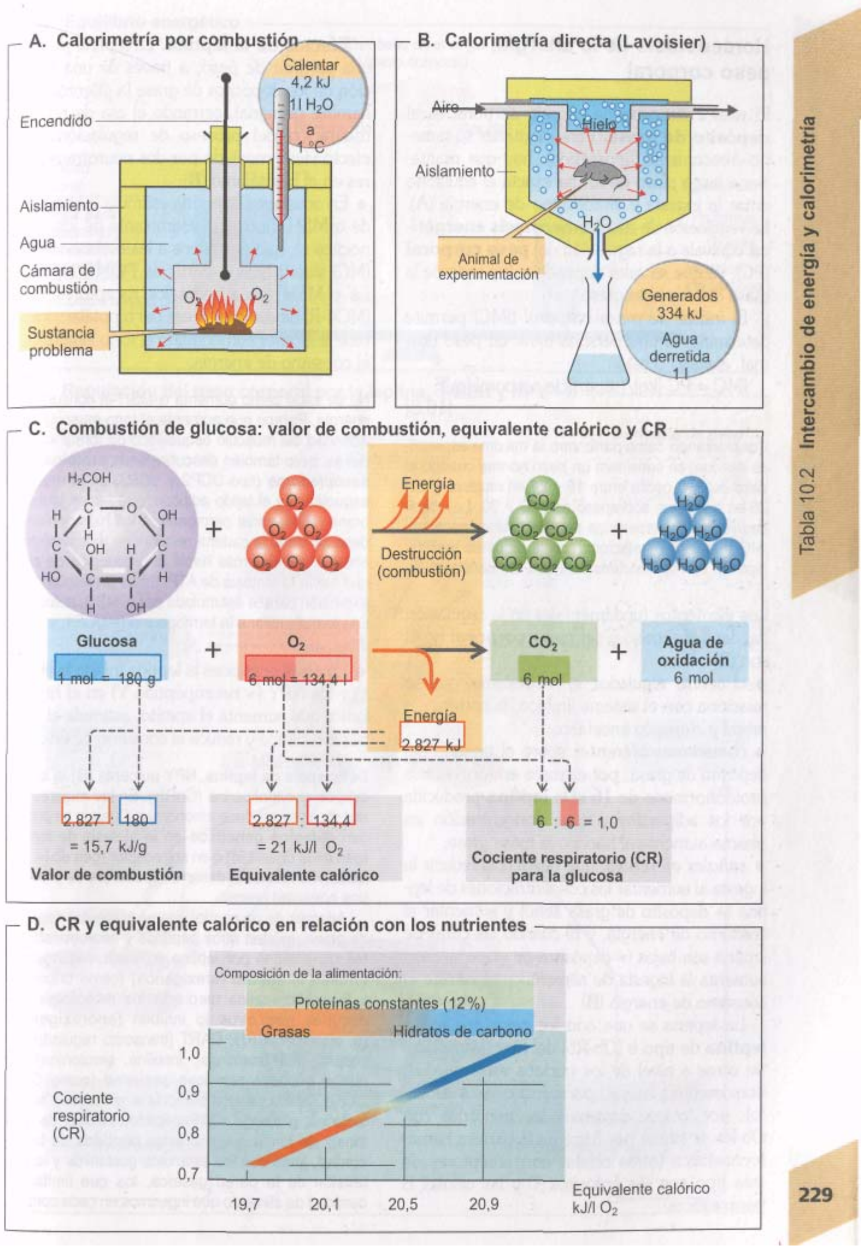
$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2$ ^ $6\ CO_2 + 6\ H_2O$ [10.1] Para

la grasa triptalmina la reacción sería:

$2\ C_{51}H_{98}O_6 + 145\ O_2$ ^ $102\ CO_2 + 98\ H_2O$ [10.2]

El CR para esta grasa es 102/145 = 0,7. Como el porcentaje de proteínas de la dieta suele ser bastante constante, el valor del CR puede oscilar entre 1 y 0,7 (D). El *producto entre EC y $V_0$* permite calcular el intercambio de energía.

La ingesta de nutrientes aumenta Ia necesidad de energía, necesaria para Ia absorción y deposito de los mismos. Las proteínas aumentan más esta necesidad que Ia glucosa (Ia denominada **acción dinámica específica).**


A. Calorimetría por combustión
Calentar 4,2 kJ 1 l H2O a 1 °C
Encendido
Aislamiento
Agua
Cámara de combustión
Sustancia problema
O2
B. Calorimetría directa (Lavoisier)
Aire
Hielo
Aislamiento
H2O
Animal de experimentación
Generados 334 kJ
Agua derretida 1 l
C. Combustión de glucosa: valor de combustión, equivalente calórico y CR
H2COH
Energía
Destrucción (combustión)
Glucosa
1 mol = 180 g
O2
6 mol = 134,4 l
CO2
6 mol
Agua de oxidación
6 mol
Energía
2.827 kJ
2.827 : 180 = 15,7 kJ/g
Valor de combustión
2.827 : 134,4 = 21 kJ/l O2
Equivalente calórico
6 : 6 = 1,0
Cociente respiratorio (CR) para la glucosa
D. CR y equivalente calórico en relación con los nutrientes
Composición de la alimentación:
Proteínas constantes (12 %)
Grasas
Hidratos de carbono
Cociente respiratorio (CR)
1,0
0,9
0,8
0,7
19,7
20,1
20,5
20,9
Equivalente calórico kJ/l O2
Tabla 10.2 Intercambio de energía y calorimetría
229

## Homeostasis de la energía, peso corporal

H mayor depósito de energía corporal es el depósito de **grasa.** Para mantener su tamaño (mecanismo *lipostático),* hay que mantener a largo plazo de forma exacta el equilibrio entre la ingesta y el consumo de energía (A). La regulación de esta **homeostasis** energética equivale a la regulación del **peso corporal** (PC), **ya** que su valor depende sobre todo de la masa del depósito graso.

El índice *de masa corporal* (IMC) permite determinar si una persona tiene un peso normal, elevado o bajo:

$$\text{IMC} = \text{PC [kg]}/(\text{superficie corporal [m]})^2 \qquad [10.3]$$

Considerando como parámetro la máxima esperanza de vida, se considera un peso *normal* cuando el valor de IMC oscila entre 19 y 24 en mujeres y 20-25 en hombres; *sobrepeso es* IMC > 30. La obesidad reduce la esperanza de vida y el aumento de IMC también se relaciona con la diabetes mellitus (tipo II), con la hipertensión y con las cardiopatías.

Los elementos fundamentales en la regulación del depósito graso **y** del **peso corporal** (v. 4) son (B):

» el centro regulador, el hipotálamo, que se relaciona con el sistema límbico, la corteza cerebral y el tronco encefálico; » conexiones *aferentes* sobre el tamaño del depósito de grasa, por ejemplo en forma de la proteohormona de 16 kDa leptina producida por los adipocitos y cuya concentración en plasma aumenta al hacerlo la masa grasa; * *señales eferentes,* que pueden a) reducir la ingesta al aumentar las concentraciones de leptina (= depósito de grasa lleno) y aumentar el consumo de energía, y b) cuando las cifras de leptina son bajas (= depósitos de grasa vacíos») aumenta la ingesta de alimento y se reduce el consumo de energía (B).

La leptina se une con los receptores de leptina de tipo b (Ob-Rb) del hipotálamo (entre otros a nivel de los núcleos ventromedial, dorsomedial, lateral, paraventricular y arcuato), por lo que determinadas neuronas con Ob-Rb se sitúan por fuera de la barrera hematoencefálica (otras células con receptores de este tipo son los linfocitos T y las células B pancreáticas).

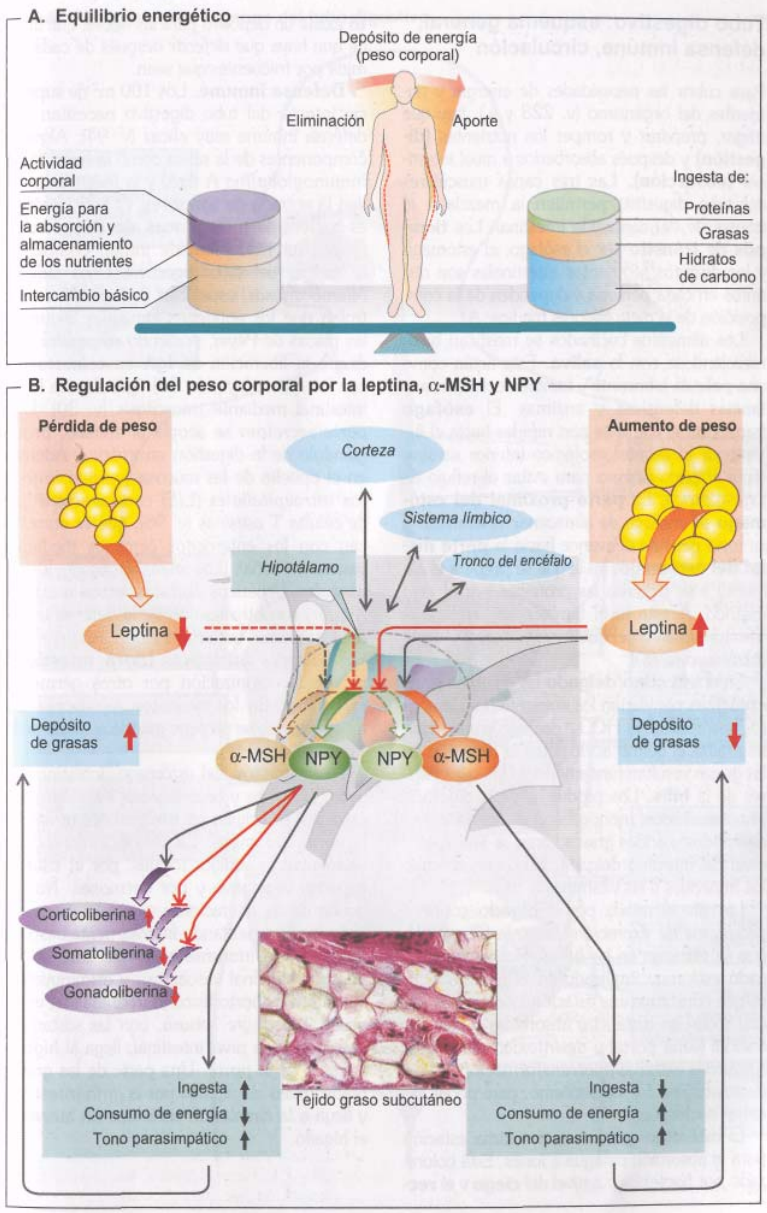
Efectos de la leptina. La leptina provoca una *pérdida de peso,* a través de una reducción de los depósitos de grasa (a diferencia del hambre primaria), cerrando el asa de retroalimentación del proceso de regulación. Este efecto viene mediado por dos neurotransmisores en el hipotálamo (B): » En ocasiones la leptina estimula la liberación de ct-MSH (hormona estimulante de los mela-nocitos a), que *pertenece* a las melanocortinas (MC) sintetizadas a partir de POMC (v. 280). La oi-MSH actúa sobre los receptores MC4 (MC4-R) de distintas áreas del hipotálamo e inhibe la ingesta aumentando el tono simpático y el consumo de energía.

No se sabe cómo aumenta α-MSH el consumo de energía. Parece que aumenta el tono muscular y la actividad del músculo esquelético de forma inconsciente, pero también descubre unas **proteínas de-sacopladoras** (tipo UCP2 y UCP3) en el músculo esquelético y el tejido adiposo, que hacen la membrana mitocondrial permeable a los hidrogeniones, desacoplando la cadena respiratoria y desviando la energía química más hacia la producción de calor que hacia la síntesis de ATP. Estas proteínas, cuya expresión parece estimulada por α-MSH, actúan de una forma similar a la termogenina (= UCP1; v. 222).

φ En otras ocasiones la leptina inhibe la liberación de NPY (= neuropéptido Y) en el hipotálamo, que aumenta el apetito, estimula el tono parasimpático y reduce el consumo de energía.

**Deficiencia de leptina.** NPY aumenta (B) la secreción de gonadoliberina (GnRH). En las mujeres caquécticas se produce *amenorrea.* Cuando se producen **defectos genéticos** en la síntesis de leptina (gen de la obesidad) *o* en su receptor (gen *db* [= diabetes]) se retrasa el desarrollo puberal y se produce una *obesidad* precoz.

Además de un control a largo plazo del depósito i de grasa, existen otros péptidos y neurotransmiso-res controlados por leptina en parte. Algunos **estimulan el apetito (orexígenos)** (como orexina A y B, noradrenalina mediante los receptores $O_2$), j mientras que otros lo inhiben **(anorexígenos)** (p. ej., CCK, CRH, CART [transcrito regulado por · cocaína y anfetaminas], insulina, serotonina). Al- | gunos péptidos provocan *saciedad* (como CCK, GLP-1 [amida péptido parecida al glucagón], soma-tostatina, glucagón, GRP [péptido liberador de gas-trina]), de forma que son estos péptidos **de la saciedad,** junto con los estímulos gustativos y la distensión de la pared gástrica, los que limitan la cantidad de alimento que ingerimos en cada comida.



**A. Equilibrio energético**

Depósito de energía
(peso corporal)
Eliminación
Aporte
Actividad corporal
Energía para la absorción y almacenamiento de los nutrientes
Intercambio básico
Ingesta de:
Proteínas
Grasas
Hidratos de carbono

**B. Regulación del peso corporal por la leptina, α-MSH y NPY**

Pérdida de peso
Aumento de peso
Corteza
Sistema límbico
Hipotálamo
Tronco del encéfalo
Leptina
Leptina
Depósito de grasas
Depósito de grasas
α-MSH
NPY
NPY
α-MSH
Corticoliberina
Somatoliberina
Gonadoliberina
Tejido graso subcutáneo
Ingesta
Consumo de energía
Tono parasimpático
Ingesta
Consumo de energía
Tono parasimpático

## Tubo digestivo: esquema general, defensa inmune, circulación

Para cubrir las necesidades de energía **y** nutrientes del organismo (v. 228 **y** s.). hay que tragar, preparar **y** romper los nutrientes (digestión) **y** después absorberlos a nivel intestinal (absorción). **Las** tres capas musculares del tubo digestivo permiten Ia mezcla **y** el transporte **del** contenido intestinal. Los tiempos de tránsito por el esófago, el estómago **y** los distintos segmentos intestinales son distintos en cada persona **y** dependen de la composición de la dieta (valores medios; **A).**

Los alimentos cocinados se mastican bien, mezclándose con la saliva. Esta actúa como una película lubricante **y** también contiene sustancias defensivas **y** enzimas. **El esófago** transporta el alimento con rapidez hacia el estómago. **El** esfínter esofágico inferior se abre durante poco tiempo para evitar el reflujo de jugo gástrico. La **parte proximal** del estómago se encarga de almacenar el alimento **y su** tono permite el avance hacia la **parte** distal del estómago, en la que se prepara el alimento y se digieren las proteínas por el jugo gástrico. A este nivel también se produce el fraccionamiento del quimo y se libera el *factor intrínseco* (v. 90).

En el intestino delgado las enzimas pancreáticas convierten los nutrientes en elementos absorbibles. El $HCO_3$" del jugo pancreático neutraliza el quimo ácido. Para la digestión de las grasas resultan fundamentales las sales biliares de la bilis. Los productos de la digestión (monosacáridos, monoglicéridos, aminoácidos, dipéptidos y ácidos grasos libres) se absorben a nivel del intestino delgado, junto con el agua, los minerales y las vitaminas.

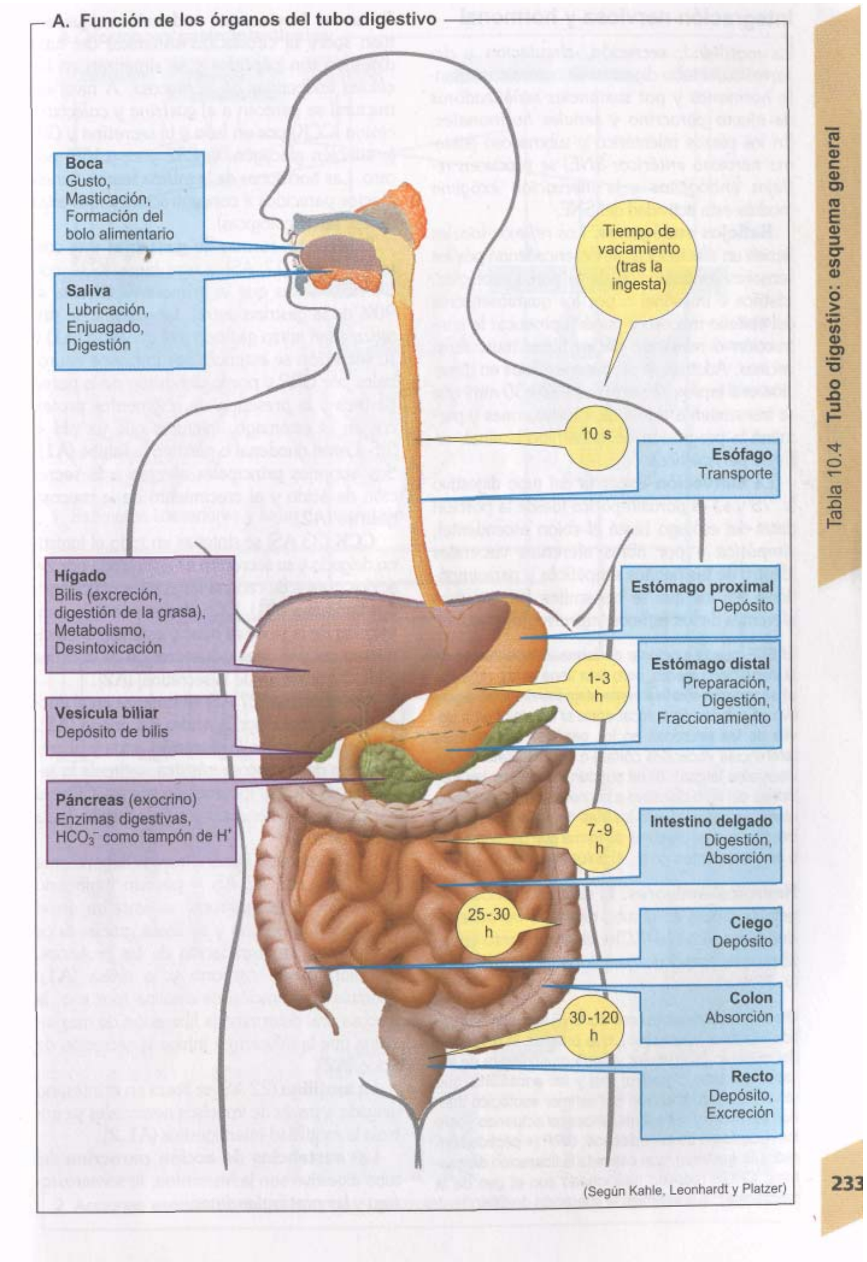
La bilis secretada por el hígado contiene productos *de excreción* (como la bilirrubina), que se eliminan en las heces. Por tanto, el hígado está muy implicado en el metabolismo, ya que constituye una estación intermedia para casi todas las sustancias absorbidas a nivel intestinal (vena porta) y desintoxica numerosas sustancias extrañas *(biotransformación)* y productos finales del metabolismo, para poder excretarlos después.

**El** intestino **grueso es** la última estación para la absorción de agua e iones. Está colonizado por bacterias **y** a nivel del ciego **y** el **recto** existe un depósito para las heces, que impide que haya que *defecar* después de cada comida por frecuentes que sean.

Defensa inmune. Los 100 $m^2$ de superficie interna del tubo digestivo necesitan una defensa inmune muy eficaz (v. 94). Algunos componentes de la saliva como la mucina, *Ia inmunoglobulína A* (IgA) y la lisozima impiden la entrada de agresores. El *jugo gástrico* es bactericida y las **placas** de **Peyer** constituyen un tejido linfoide inmunocompetente propio del tubo digestivo. Unas *células* Membranosas) especiales de la mucosa con-i trolan que los antígenos luminales lleguen a las placas de Peyer, pudiendo responder mediante la liberación de IgA en colaboración con los *macrófagos* (v. 98). IgA alcanza la luz intestinal mediante transcitosis (v. 30). Una parte secretora se acopla al epitelio, protegiéndolo de la digestión enzimática. Además en el epitelio de las mucosas existen *linfocitos intraepiteliales (LIE)* con características de células T asesinas (v. 98), que se comunican con los enterocitos cercanos mediante sustancias señal. Los *macrófagos* de los sinusoides hepáticos *(células estrelladas de Kupfer)* son otro bastión de la defensa inmune. Por último, la siembra del intestino grueso por bacterias fisiológicas **(flora** intestinal) impide la colonización por otros gérmenes patógenos. En los neonatos, la mucosa del tubo digestivo se protege gracias a la **IgA** de la leche materna.

La irrigación del estómago, intestino, hígado, páncreas y bazo (aprox. 30% del gasto cardíaco) se origina en tres grandes ramas de la aorta abdominal. La circulación intestinal se regula por reflejos locales, por el sistema nervioso vegetativo y por hormonas. No depende de las alteraciones generales *(autorregulación),* aumentando intensamente después de la ingesta (transmisor: acetilcolina, VIP = péptido intestinal vasoactivo) y disminuyendo durante el esfuerzo físico (noradrenalina, entre otros). La sangre uenosa, con las sustancias reabsorbidas a nivel intestinal, llega al *hígado* a través de la *porta.* Una parte de las grasas reabsorbidas es captada por la *linfa intestinal* y llega a la circulación sistémica sin atravesar el hígado.

**A. Función de los órganos del tubo digestivo**


Boca
Gusto, Masticación, Formación del bolo alimentario
Saliva
Lubricación, Enjuagado, Digestión
Tiempo de vaciamiento (tras la ingesta)
10 s
Esófago
Transporte
Hígado
Bilis (excreción, digestión de la grasa), Metabolismo, Desintoxicación
Estómago proximal
Depósito
Estómago distal
Preparación, Digestión, Fraccionamiento
1-3 h
Vesícula biliar
Depósito de bilis
Páncreas (exocrino)
Enzimas digestivas, $HCO_3^-$ como tampón de $H^+$
Intestino delgado
Digestión, Absorción
7-9 h
25-30 h
Ciego
Depósito
Colon
Absorción
30-120 h
Recto
Depósito, Excreción
Tabla 10.4 Tubo digestivo: esquema general
233

(Según Kahle, Leonhardt y Platzer)

## Integración nerviosa y hormonal

La *motilidad, secreción, circulación* y *desarrollo* del tubo digestivo se controla mediante hormonas y por sustancias señalizadoras de *efecto paracrino* y *señales hormonales*. En los plexos mientérico y submucoso (sistema neruioso *entérico; SNE)* se producen reflejos endógenos y la ineruación *exógena* modula esta actividad del SNE.

**Reflejos** endógenos. Los *reflejos locales* tienen un efecto local, se desencadenan por los sensores de distensión de la pared esofágica, gástrica e intestinal o por los quimiosensores del epitelio mucoso y pueden provocar la contracción o relajación de las fibras musculares vecinas. Además se producen reflejos en dirección oral (aprox. 2 mm) o anal (20-30 mm) que se transmiten a través de interneuronas y permiten la progresión del contenido luminal: *reflejos peristálticos*.

La inervación externa del tubo digestivo (v. 78 y s.) es parasimpática (desde la porción distal del esófago hasta el colon ascendente), simpática y por fibras aferentes viscerales (dentro de los nervios simpáticos y parasimpáticos), en los que se transmiten los impulsos aferentes de los *reflejos suprarregionales.*

El SNE puede funcionar de forma independiente de la inervación externa, pero ésta tiene estas ventajas: a) segmentos relativamente alejados del tubo digestivo se pueden comunicar entre sí con rapidez a través de las neuronas en los ganglios abdominales (aferencias viscerales cortas) o del SNC (aferencias viscerales largas); b) se pueden subordinar las funciones del tubo digestivo a las necesidades del organismo en conjunto, y c) las vías del tubo digestivo se integran a nivel cerebral, de forma que pueden llegar a ser conscientes (p. ej., el dolor abdominal).

Neurotransmisores. El sistema nervioso vegetativo libera en el tubo digestivo noradrena-/ina y aceti/colina (ACh), el último tanto en las fibras pre como posganglionares (= entéricas) (v. 78 y s.).

**Otros neurotransmisores** del SNE son: *VIP* (= pép-tido intestinal vasoactivo), que provoca la relajación del músculo liso circular y de la musculatura de los vasos del tubo digestivo; met *y leu-encefalina,* que refuerzan la contracción del esfínter esofágico inferior, del píloro y del esfínter ileocecal actuando sobre los receptores de los opiáceos; GRP (= péptido liberador de gastrina), que estimula la liberación de gas-trina; CRGP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), que estimula la liberación de SIH.

Todas las **hormonas** endocrinas (que actúan sobre la circulación sistémica) del tubo digestivo son *péptidos* y se sintetizan en las células endocrinas de la mucosa. A nivel estructural se parecen a *a) gastrina* y *colecistocinína* (CCK) por un lado y b) *secretina* y GIP (y también glucagón, v. 282 y s.; y VIP) por otro. Las hormonas de la misma familia tienen efectos parecidos a concentraciones más altas (p. ej., farmacológicas).

Existen dos formas de gastrina: una corta (Gl 7 con 17 AS) y otra larga (G34 con 34 AS), de las que la primera representa el 90% de la gastrina antral. La gastrina se sintetiza en el antro gástrico y el duodeno (Al) y su secreción se estimula por impulsos neuronales por GRP y por la distensión de la pared gástrica y la presencia de fragmentos proteicos en el estómago, mientras que un pH < 3,5 a nivel duodenal o gástrico la inhibe (Al). Sus acciones principales afectan a la secreción de ácido y al crecimiento de la mucosa gástrica (A2).

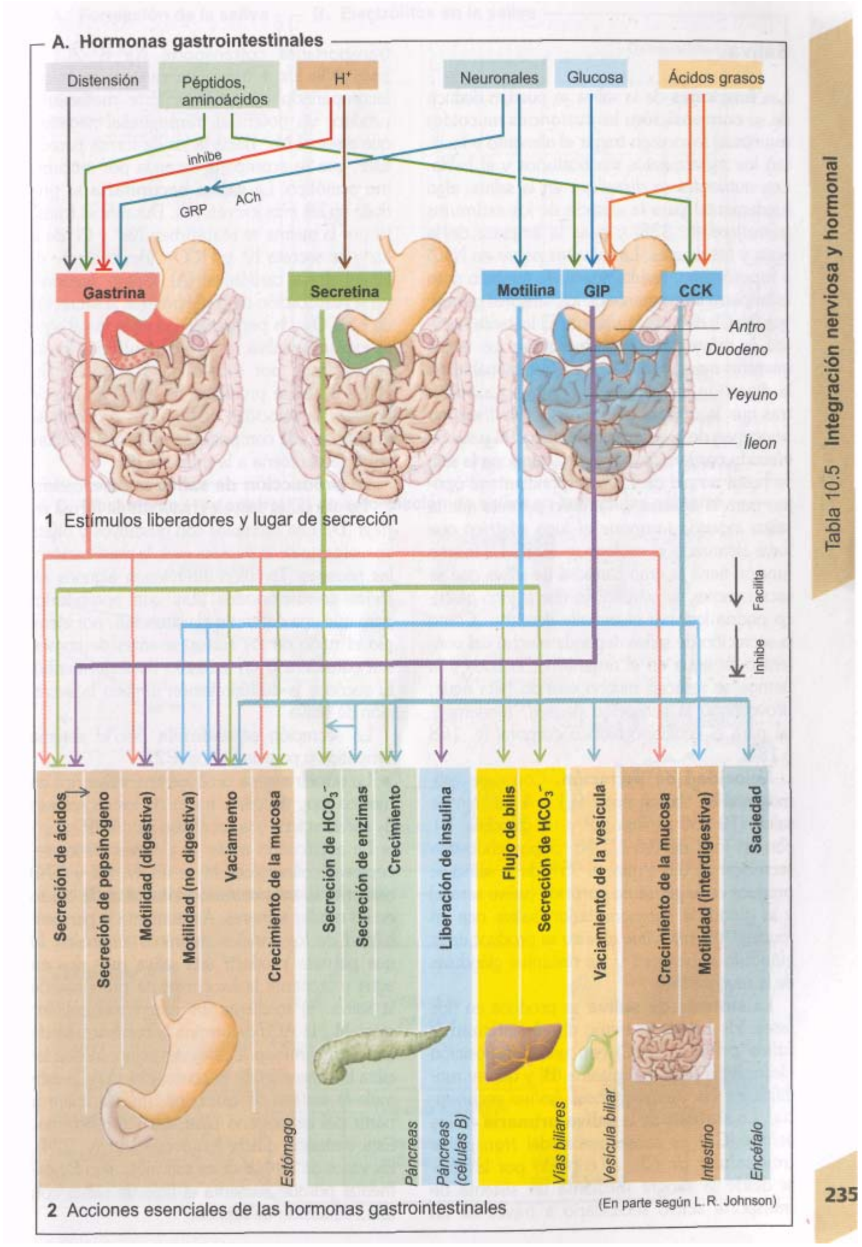
CCK (33 AS) se sintetiza en todo el intestino delgado y su secreción es estimulada por los ácidos grasos de cadena larga y los oligopéptidos luminales (Al). CCK desencadena la contracción de la vesícula biliar y estimula el crecimiento del páncreas y la secreción de enzimas y $HCO_3^-$ (a través de la secretina) (A2).

La secretina (27 AS) se sintetiza en el duodeno y se libera por la acidez del quimo (Al). La secretina inhibe la secreción acida y el crecimiento de la mucosa gástrica, estimula la secreción de $HCO_3$" (potenciado por la CCK) y el crecimiento del páncreas y el flujo de bilis hacia el hígado (A2).

El GIP (péptido insulinotrópico dependiente de glucosa con 42 AS = péptido inhibitorio gástrico = enterogastrona) se sintetiza en el duodeno y el yeyuno y se libera gracias a los fragmentos de degradación de las proteínas, los hidratos de carbono y la grasa (Al). Estimula la liberación de insulina (por eso, la glucosa oral determina la liberación de más insulina que la infusión) e inhibe la secreción de ácido (A2).

La motilina (22 AS) se libera en el intestino delgado a través de impulsos neuronales y controla la motilidad interdigestiva (Al,2).

Las sustancias de acción paracrína del tubo digestivo son la histamina, *Ia* somatosía-tina y las prosíag/andinas.


A. Hormonas gastrointestinales
Distensión
Péptidos, aminoácidos
H⁺
Neuronales
Glucosa
Ácidos grasos
inhibe
GRP
ACh
Gastrina
Secretina
Motilina
GIP
CCK
Antro
Duodeno
Yeyuno
Íleon
1 Estímulos liberadores y lugar de secreción
Facilita
Inhibe
Secreción de ácidos
Secreción de pepsinógeno
Motilidad (digestiva)
Motilidad (no digestiva)
Vaciamiento
Crecimiento de la mucosa
Estómago
Secreción de HCO₃⁻
Secreción de enzimas
Crecimiento
Páncreas
Liberación de insulina
Páncreas (células B)
Flujo de bilis
Secreción de HCO₃⁻
Vías biliares
Vaciamiento de la vesícula
Vesícula biliar
Crecimiento de la mucosa
Motilidad (interdigestiva)
Intestino
Saciedad
Encéfalo
2 Acciones esenciales de las hormonas gastrointestinales
(En parte según L. R. Johnson)
Tabla 10.5 Integración nerviosa y hormonal
235

## Saliva

Las **funciones** de la saliva se pueden deducir de su composición: las sustancias mucoides *(mucinas)* favorecen tragar el alimento y facilitan los movimientos masticatorios y el habla. Los nutrientes se *disuelven* en la saliva, algo fundamental para la eficacia de los *estímulos gustativos* (v. 338) y para la limpieza de la boca y los dientes. La saliva es pobre en NaCl e *hipotónica* y resulta adecuada también para la limpieza intermitente de los sensores gustativos (NaCl) durante la ingesta. El lactante necesita la saliva para impermeabilizar los labios mientras mama. La α-amilasa (= ptialina) inicia la *digestión* del almidón ya en la boca, mientras que la *inmunoglobulina A* y la *lisozima* se ocupan de la defensa inmune (v. 94 y s.). Su *elevado contenido en HCO¡~* tampona la saliva hasta un pH de 7, correspondiente al óptimo para la amilasa, y también permite que la saliva ingerida *tampone el jugo gástrico* que haya alcanzado el esófago (v. 238). La misma función tiene la gran cantidad de saliva que se secreta antes del vómito, ya que el jugo gástrico podría lesionar el esmalte dentario. Como la secreción de saliva depende mucho del contenido de agua en el organismo, la boca y la faringe se resecan mucho cuando falta agua, provocando la sensación de *sed,* fundamental para el equilibrio hídrico corporal (v. 168 y 184).

Velocidad de secreción. Con cada estimulación se liberan entre 0,1 y 4 ml/min de saliva (10-250 μΐ/min por g de glándula, B), con un total de *0,5-1,5 l/d.* Suponiendo una secreción de 0,5 1/min, el 95% de la saliva se produce en la *glándula parótida* (saliva serosa) y la *glándula submandibular* (saliva rica en mucina), mientras que el resto se produce en la *glándula sublingual* y las restantes glándulas de la mucosa oral.

La síntesis de saliva se produce en dos fases: los acinos (extremo distal) sintetizan la *sa/ίυα primaria* (A.C) con una composición electrolítica similar al plasma (B) y que se modifica en las vías secretoras *(saliva secundaria).* La síntesis de la saliva primaria en los acinos (Cl) es consecuencia del *transporte transcelular de Cl·:* es captado por la célula desde la sangre mediante un sistema de transporte activo secundario a través de un transportador cotransporte $Na^+$-$K^+$-2Ch y pasa a la luz a través de canales aniónicos (acompañado de $HCO_3$"). Este mecanismo produce un potencial transepitelial negativo, que atrae el $Na^+$ hacia la luz de forma paracelular. que se acompaña de agua por mecanismo osmótico. La saliva secundaria se produce en las *vías excretoras.* Durante el tránsito por la misma se reabsorben $Na^+$ y CL de la luz y se secreta $K^+$ y $HCO_3$" (dependiente de la anhidrasa carbónica) (A). Como predomina la reabsorción de NaCl frente a la secreción de $KHCO_3$ y la permeabilidad de la vía al agua es escasa, la saliva se vuelve *hipotónica* (hasta valores muy por debajo de 100 mOsm/kg $H_2O$; B). Si se produjera un aumento importante de la velocidad de flujo, los procesos se invertirían y la composición de la saliva secundaria se parecería a la primaria (B).

La producción de **saliva** se desencadena en las glándulas salivales mayores de forma *refleja* (D). Los estímulos son gustativos y olfativos, el tacto de la mucosa oral, la masticación y las náuseas. También intervienen algunos *reflejos condicionados* (hay que aprenderlos para que una determinada situación, por ejemplo el ruido de los cubiertos antes de comer, sea considerado un estímulo posteriormente). El sueño y la deshidratación inhiben la secreción de saliva.

La secreción se estimula por el sistema simpático y parasimpático (C2): » La noradrenalina produce una saliva rica en mucina muy viscosa a través de los receptores $\beta_2$ adrenérgicos y la secreción de cAMP. » La acetilcolina actúa: a) a través de los receptores colinérgicos $M_1$ e $IP_3$ (v. 82 y 274) aumenta la concentración citosólica de calcio en las células acinares. Así aumenta Ia permeabilidad de los canales aniónicos luminales, lo que permite producir una saliva más rica en agua y aumenta la exocitosis de proteínas de la saliva; b) mediante los receptores colinérgicos $M_3$, la ACh determina la contracción *de las células mioepiteliales* del acino, lo que facilita la expresión de su contenido; c) ACh estimula la síntesis de calicreína, que se libera a partir del cininógeno plasmático *bradicinina.* Esta sustancia dilata, junto con VIP (v. 234). los vasos de las glándulas salivales, algo fundamental porque aumenta el flujo de saliva con una circulación de reposo.

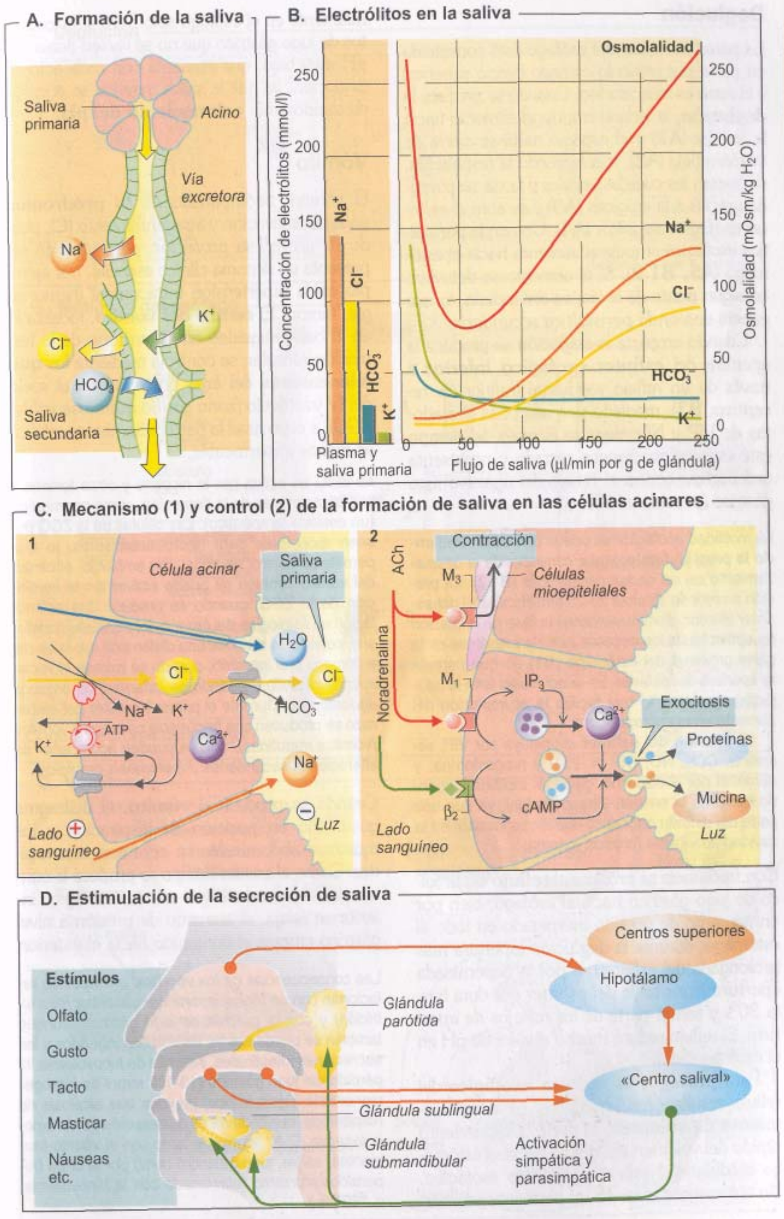

A. Formación de la saliva
Saliva primaria
Acino
Vía excretora
Na+
K+
Cl−
HCO3−
Saliva secundaria
B. Electrólitos en la saliva
Concentración de electrólitos (mmol/l)
250
200
150
100
50
0
Na+
Cl−
HCO3−
K+
Plasma y saliva primaria
Osmolalidad
Osmolalidad (mOsm/kg H2O)
Na+
Cl−
HCO3−
K+
0
50
100
150
200
250
Flujo de saliva (µl/min por g de glándula)
C. Mecanismo (1) y control (2) de la formación de saliva en las células acinares
1
Célula acinar
Saliva primaria
H2O
Cl−
Cl−
Na+
K+
HCO3−
ATP
K+
Ca2+
Na+
Lado sanguíneo +
− Luz
2
ACh
Contracción
M3
Células mioepiteliales
Noradrenalina
M1
IP3
Ca2+
Exocitosis
Proteínas
β2
cAMP
Mucina
Lado sanguíneo
Luz
D. Estimulación de la secreción de saliva
Centros superiores
Hipotálamo
Estímulos
Olfato
Gusto
Tacto
Masticar
Náuseas etc.
Glándula parótida
Glándula sublingual
Glándula submandibular
«Centro salival»
Activación simpática y parasimpática

Tabla 10.6 Saliva

## Deglución

La pared muscular del esófago está constituida en parte por músculo estriado (tercio superior) y el resto es músculo liso. Cuando se produce la deglución, la lengua empuja el alimento hacia la faringe (Al) y el espacio nasal se cierra de forma refleja (A2), manteniendo la respiración, se cierran las cuerdas vocales y la vía respiratoria gracias a la epíglotis (A3) y se abre el es/ínter *esofágico superior* (A4). Una onda peristáltica esofágica empuja el alimento hacia el estómago (A5, **Bl,2).** Si el alimento se detuviera en algún punto de la vía, se distendería, lo que genera una onda peristá/t/ca secundaria.

Cuando empieza la deglución se produce la apertura del esfínter **esofágico** inferior a través de un reflejo vagovagal *(relajación receptiva-* B3), mediado por neuronas liberadoras de VIP y NO; durante el resto del tiempo este esfínter permanece cerrado y representa una barrera contra el reflujo del agresivo jugo gástrico (pepsina y HCl).

La motilidad esofágica se puede demostrar **midiendo Ia presión luminal,** que corresponde al desplazamiento de las ondas peristálticas (B1,2). La presión en reposo alcanza 20-25 mm Hg a nivel del *esfínter inferior,* disminuyendo en Ia fase de relajación receptiva hasta los escasos mm Hg presentes en Ia parte proximal del estómago (B3), Io que permite Ia apertura del esfínter. En Ia *achalas/a* falta Ia relajación receptiva, Io que facilita Ia acumulación del alimento en el esófago.

La **presión del esfínter** *disminuye* por VIP, secretlna, CCK, NO, GIP (v. 234) y progesterona, y *aumenta* por acetilcolina, gastrina, motilina y cuando aumenta Ia presión ¡ntraabdominal, ya que una parte del esfínter esofágico inferior se localiza en Ia cavidad abdominal (presión externa).

Con frecuencia se produce el **reflujo** esporádico de jugo gástrico hacia el esófago, bien por un aumento de presión inesperado en todo el estómago, durante la *deglución* (apertura más prolongada del esfínter), o por la denominada *apertura transitoria del esfínter* que dura hasta 30 s y forma parte de los *reflejos de apertura.* El reflujo reduce mucho el valor de pH en el esófago distal.

Para proteger **la mucosa** esofágica del reflujo resultan fundamentales: a) el **aclaramiento de** volumen, es decir, el vaciamiento rápido del volumen del reflujo hacia el estómago mediante el reflejo peristáltico esofágico. LJn volumen de unos 15 **mi** permanecería normalmente en el esófago sólo 5-10 s; b) los restos de jugo gástrico que no se vacíen tienen un pH muy bajo, que aumenta con cada acto de deglución, ya que la saliva ingerida se encarga de tamponarlo: aclaramiento del **pH.**

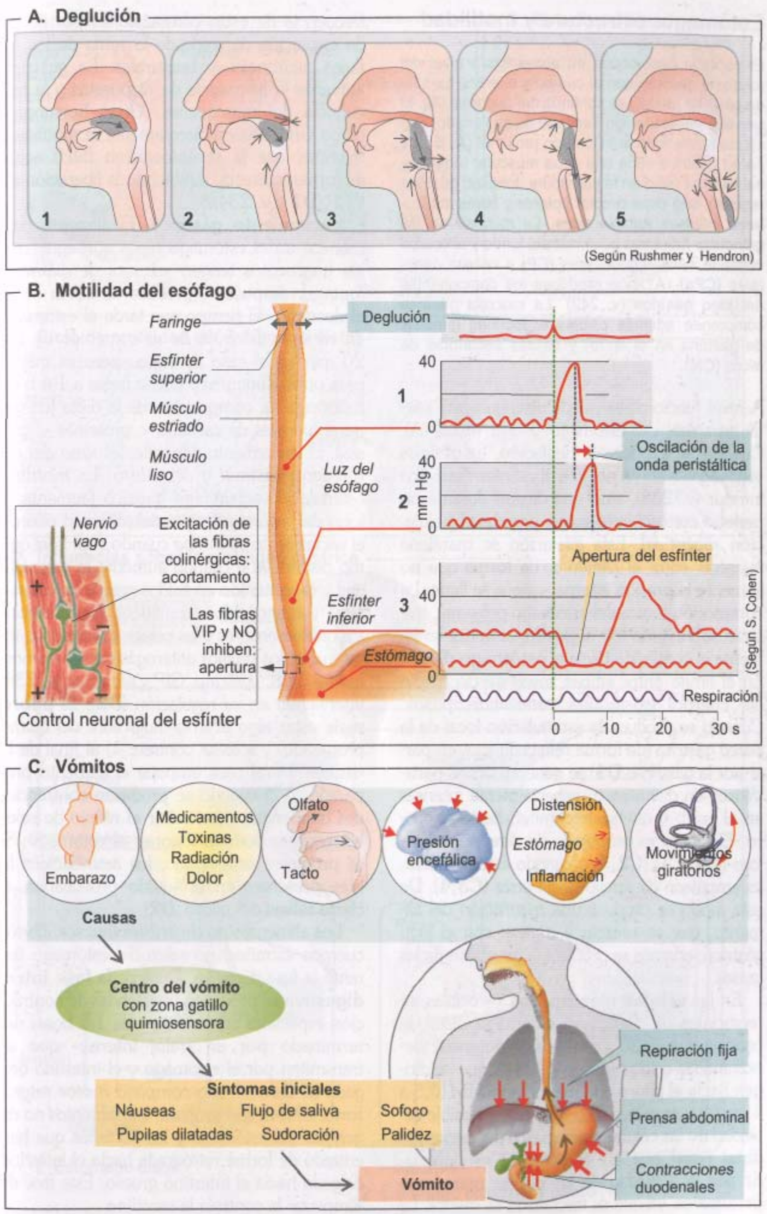
## Vómito

El vómito, acompañado de su pródromos náuseas, salivación y atragantamiento (C), puede ser un *reflejo protector, pero* también representa un síntoma clínico esencial, por ejemplo en la hipertensión intracraneal (hemorragia, tumor). El centro del vómito, localizado en el bulbo raquídeo en el territorio de la formación reticular, se controla mediante los quimiosensores del área postrema en el suelo del IV ventrículo (zona *gatillo quimiosensible, ZGQ), a* cuyo nivel la barrera hematoencefálica es menos impermeable.

La ZGQ se activa por Ia nicotina y otras toxinas y por los agonistas de Ia dopamina, como apomorfina (un *emético* terapéutico). Las células de Ia ZGQ poseen receptores para neurotransmisores, Io que permite su control neuronal. Sin embargo, el centro del vómito también se puede activar sin Ia mediación de Ia ZGQ: cuando se produce una estimulación no fisiológica del órgano del equilibrio *(dneto-sis),* cuando se produce una *distensión excesiva del estómago* o *el intestino,* cuando se *retrasa el vaciamiento gástrico* y cuando se *inflaman los órganos abdominales.* Durante el primer trimestre del *embarazo se* producen con frecuencia náuseas y vómitos *(vómitos matutinos),* que se pueden acompañar de alteraciones secundarias *(hiperemesis gravldica).*

Cuando se produce el vómito, el diafragma queda fijo en posición de inspiración y los músculos abdominales se contraen con rapidez. Como al mismo tiempo se produce la contracción del duodeno y el esfínter esofágico inferior se relaja, el aumento de presión a nivel gástrico empuja el contenido hacia el exterior.

Las consecuencias de los **vómitos crónicos** se relacionan con un menor aporte de nutrientes *(desnutrición)* y con Ia *pérdida de jugo gástrico,* aunque también se pierde saliva, los líquidos ingeridos y las secreciones intestinales. Además de *hipovolemia,* Ia pérdida del jugo gástrico (10-100 mmol de hidroge-niones/l de jugo gástrico) provoca una *alcalosis no respiratoria,* que todavía se agrava más por Ia *hipo-potasemia.* El K* se pierde tanto con el vómito (nutrientes, saliva, jugo gástrico) como por Ia orina (W-*peraldosteronismo relacionado con Ia hipovolemia',* v. 180 y s.).


A. Deglución

1
2
3
4
5

(Según Rushmer y Hendron)

B. Motilidad del esófago

Faringe
Esfínter superior
Músculo estriado
Músculo liso
Luz del esófago
Esfínter inferior
Estómago
Deglución
1
2
3
mm Hg
40
0
Oscilación de la onda peristáltica
Apertura del esfínter
Respiración
0
10
20
30 s
Nervio vago
Excitación de las fibras colinérgicas: acortamiento
Las fibras VIP y NO inhiben: apertura
+
−
Control neuronal del esfínter

(Según S. Cohen)

C. Vómitos

Embarazo
Medicamentos
Toxinas
Radiación
Dolor
Olfato
Tacto
Presión encefálica
Distensión
Estómago
Inflamación
Movimientos giratorios
Causas
Centro del vómito con zona gatillo quimiosensora
Síntomas iniciales
Náuseas
Flujo de saliva
Sofoco
Pupilas dilatadas
Sudoración
Palidez
Vómito
Repiración fija
Prensa abdominal
Contracciones duodenales

## Estómago: estructura y motilidad

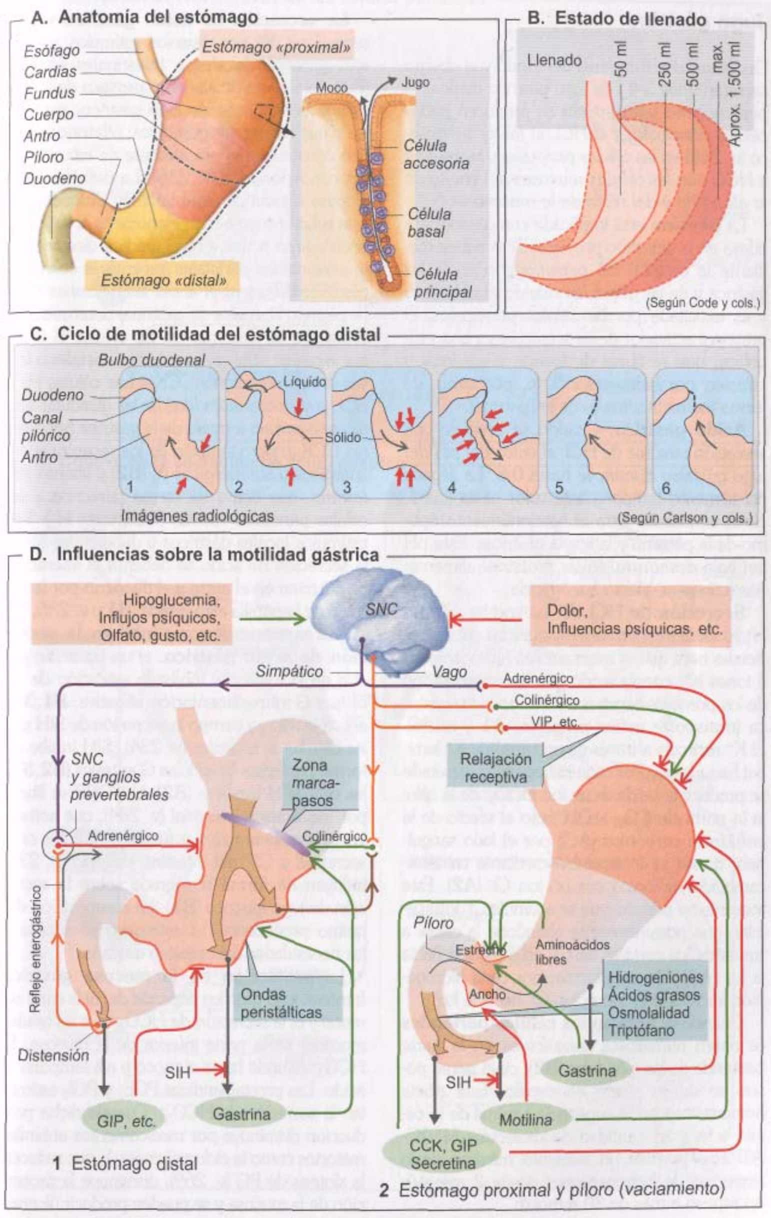
El esófago desemboca en el *cardias a* nivel del *fondo,* al que se unen el *cuerpo* y el *antro.* La salida gástrica *(píloro)* se continua del *duodeno* (A). El tamaño del estómago depende de su llenado, que afecta sobre todo al estómago proximal (A, B). La pared gástrica tiene una capa muscular longitudinal externa (sólo en Ia curvadura, longitud gástrica regular), una capa circular potente y fibras musculares internas transversales. La mucosa de las *glándulas tubulares gástricas* del fondo y el cuerpo contiene *células principales* (CP) y *células parietales* (CPa) (A), que producen los componentes del jugo gástrico (v. 242). La mucosa gástrica comprende además *células endocrinas* (síntesis de gastrina en el antro) y células secretoras de moco (CM).

A nivel funcional se puede distinguir una parte próxima/ del estómago y otra *distal* (A). Cuando se produce la deglución, los reflejos vagovagales abren no sólo el esfínter esofágico inferior (v. 238), sino que dilatan durante un período corto el **estómago proximal** *(relajación receptiva).* Esta dilatación se mantiene mientras entra el alimento, de forma que no aumente la presión interna aunque se llene. La contracción tónica del estómago proximal, que sirve sobre todo de depósito, empuja lentamente el contenido hacia el estómago distal. En el límite entre ambas zonas (tercio medio del cuerpo) existe una zona marcapasos. Cuando se produce la estimulación local de la pared gástrica (de forma refleja directa, en parte por la gastrina; **Dl)** se generan ondas peristálticas en dicha zona, especialmente intensas en el antro y que se transmiten hacia el píloro. El quimo es empujado en dirección al píloro **(C5,6,l)** (C2,3) y cuando éste se cierra, es empujado de nuevo hacia atrás (C3,4). De este modo se produce una trituración del alimento, que se *mezcla* y digiere con el jugo gástrico; además se produce la *emulsión* de las grasas.

**En** las **células marcapasos** (= células intersticiales de Cajal) del estómago distal se producen cada 20 s cambios de potencial (denominadas ondas *lentas;* v. 244), que se dirigen hacia el píloro con mayor velocidad (0,5 a 4 cm/d) y amplitud (0,5-4 mV). La posible actividad de las células marcapasos del estómago distal (igual que en el corazón) es dominada por la actividad de las células marcapaso proximales, ya que su frecuencia es menor. La frecuencia de estas contracciones por ondas de excitación depende de la suma de los influjos neuronales y humorales. La *gastrina* aumenta la frecuencia de respuestas y la frecuencia del marcapasos. Otras hormonas, como *GlP,* inhiben directamente la motilidadi mientras que la somatostat/ηα (SIH) actúa de forma indirecta, inhibiendo la liberación de GRP(Dlyv. 234).

Vaciamiento gástrico. El alimento permanece en el estómago hasta conseguir que los fragmentos tengan <1 mm de diámetro *(quimo);* después se produce su salida hacia el duodeno. El tiempo que tarda el estómago en vaciarse del 50% de su contenido es 10-20 min en el caso del agua, pero es mayor para otros alimentos y puede llegar a 1-4 h en función de la composición de la dieta (en general hidratos de carbono < proteínas < grasas). El vaciamiento depende del tono *del estómago proximal* y del *píloro.* La *motilina* estimula el vaciamiento gástrico (aumenta el tono del estómago proximal, dilata el píloro); el vaciamiento se innibe cuando el pH del quimo disminuye y cuando aumenta la osmolalidad y el contenido en ácidos grasos de cadena larga y aminoácidos aromáticos. Los enterocitos quimiosensores y las células caliciformes intestinales, los reflejos enterogástricos y las hormonas CCK, gasf riña, *ClP* y secretina (v. 234) intervienen en su regulación (D2). El **píloro** suele estar algo abierto (flujo libre del quimo preparado) **y** sólo se contrae: 1) al final de la «sístole» antral para empujar el alimento preparado, **y** 2) cuando se producen contracciones duodenales para evitar el reflujo de sales biliares que podrían lesionar al estómago. **Si** se produjera este reflujo, los aminoácidos libres presentes en el líquido provocarían el cierre reflejo del píloro (D2).

Los alimentos no *digeribles* (huesos, fibras, cuerpos extraños) no salen del estómago durante la fase digestiva. Durante la **fase** interdigestiva se producen unas ondas de contracción especiales con un ritmo de 1,5 horas determinado por un «reloj interno» que se transmiten por el estómago y el intestino delgado (el denominado *complejo motor migratorio, CMM),* que propulsa los alimentos no digeribles del estómago y las bacterias que han entrado de forma retrógrada hacia el intestino delgado hacia el intestino grueso. Esta fase de «limpieza» la controla la *motilina.*


A. Anatomía del estómago
Esófago
Cardias
Fundus
Cuerpo
Antro
Píloro
Duodeno
Estómago «proximal»
Estómago «distal»
Moco
Jugo
Célula accesoria
Célula basal
Célula principal
B. Estado de llenado
Llenado
50 ml
250 ml
500 ml
máx.
Aprox. 1.500 ml
(Según Code y cols.)
C. Ciclo de motilidad del estómago distal
Bulbo duodenal
Duodeno
Canal pilórico
Antro
Líquido
Sólido
1
2
3
4
5
6
Imágenes radiológicas
(Según Carlson y cols.)
D. Influencias sobre la motilidad gástrica
Hipoglucemia, Influjos psíquicos, Olfato, gusto, etc.
SNC
Dolor, Influencias psíquicas, etc.
Simpático
Vago
Adrenérgico
Colinérgico
VIP, etc.
Relajación receptiva
SNC y ganglios prevertebrales
Zona marcapasos
Adrenérgico
Colinérgico
Reflejo enterogástrico
Ondas peristálticas
Distensión
SIH
GIP, etc.
Gastrina
1 Estómago distal
Píloro
Estrecho
Ancho
Aminoácidos libres
Hidrogeniones
Ácidos grasos
Osmolalidad
Triptófano
Gastrina
SIH
Motilina
CCK, GIP
Secretina
2 Estómago proximal y píloro (vaciamiento)

## Jugo gástrico

Las *glándulas tubulares* del fondo y el cuerpo secretan unos 3-4 1 de jugo gástrico diarios. El *pepsinógeno* y las !¡pasas se producen en las células principales y el *HCI,* el /actor *intrínseco* (v. 260) en las células parietales y la mucina y *$HC0_3$*~en las *células mucosas del cuello de Ia glándula y del resto de Ia mucosa.*

La pepsina está implicada como endopeptidasa en la digestión proteica. Se produce mediante la escisión del *pepsinógeno* en la luz gástrica y de las glándulas cuando el pH es <6 y es exocitada por las células principales. El principal activador de su secreción es la acetií*colina,* que se libera de forma refleja local y también por hidrogeniones (y, por tanto, de forma indirecta a través de la gastrina).

Ácido gástrico. Cuando se produce una secreción máxima de HCl, el *valor del pH del jugo gástrico* disminuye hasta 0,8. La llegada del alimento tampona este valor hasta 1,8-4, cifras adecuadas para el funcionamiento óptimo de la pepsina y la lipasa gástricas. Este pH tan bajo desnatura/iza las proteínas alimentarias y tiene un efecto *bactericida.*

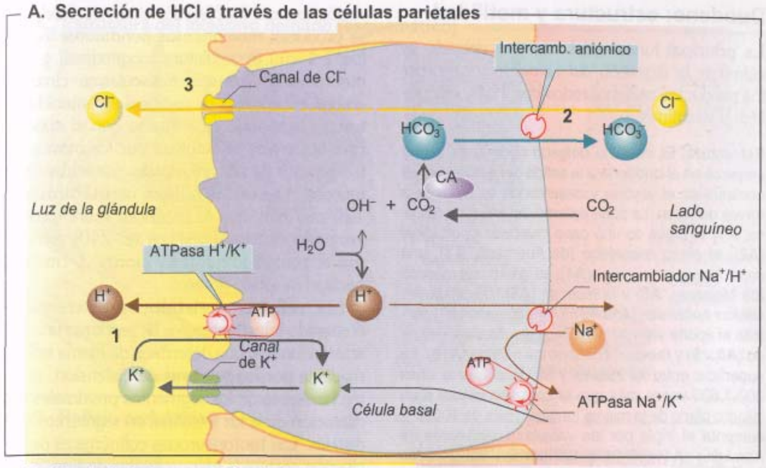
Secreción de HCl (A). La bomba *ATPasa* $HVK^+$ de la membrana luminal de las células parietales hace que se intercambien hidrogeniones e iones $K^+$, consiguiendo que la concentración de los primeros llegue a ser $10^7$ en la luz gástrica (transporte actiuo primario, Al y v. 26). El $K^+$ recircula a través de un canal de $K^+$ luminal hacia la luz. Por cada hidrogenión secretado se produce la salida de un ion $HC0_3$~ de la célula (a partir de $CO_2$ + OH^ bajo el efecto de la anhidrasa carbónica [AC]) por el lado sanguíneo, donde se intercambia mediante un intercambiador aniónico por un ion Ch (A2). Este mecanismo permite que se acumule *Or* intracelular, que posteriormente abandona la célula a través de los *canales de Cl·* en dirección hacia la luz (A3). De esta forma, por cada hidrogenión secretado entra un ion Ch hacia la luz.

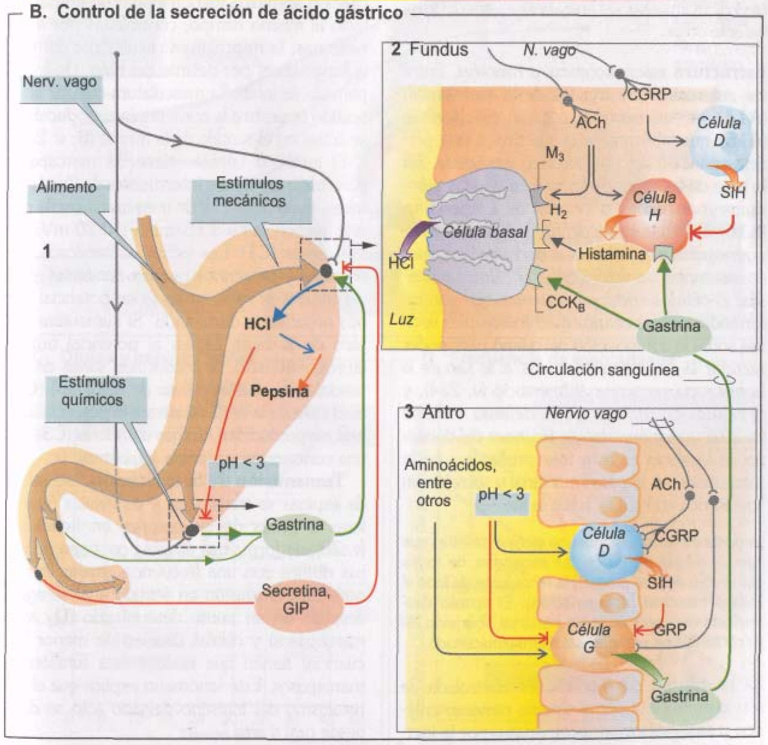
Cuando se activan **las células** parietales se abren numerosos canalículos en la parte profunda de las glándulas (B2), cuya pared posee un denso ribete en cepillo. Este ribete aumenta mucho la superficie luminal de la célula **y** la gran cantidad de moléculas $H^+/K^+$-ATPasas permite un aumento máximo de la secreción de hidrogeniones desde 2 mmol/h en reposo a **más** de 20 mmol/h.

**La secreción** de ácido gástrico se desencadena (B) por diversos estímulos nerviosos, gástricos locales e intestinales («fases») (Bl). La ingesta de alimento provoca de forma re/leja la secreción de jugo gástrico, proceso en el que los nervios gustativos, olfatorios y óptico constituyen el asa aferente de estos re/lejos condicionados (v. 236). La deficiencia de glucosa a nivel cerebral también desencadena este reflejo, cuyo nervio eferente es el vago. La acetilco/ina activa a nivel fúndico directamente a las células parietales (receptores colinérgi-cos M3; **B2);** a nivel antral las neuronas GRP (= péptido liberador de gastrina) determinan la liberación de gasín'na en las células G (B3), que a su vez activa a las células parietales a través de los receptores $CCK_B$. Las células H- o ECL (enterocromafín-lilce) de las glándulas fúndicas se activan a través de la gastrina (receptores $CCK_B$), pero también de los receptores colinérgicos y adrenérgicos $\beta_3$ (B2) y liberan *histamina,* que activa de forma paracrina a las células parietales vecinas (receptores $H_2$). Los estímulos locales gástricos y duodenales sobre la secreción de ácido se deben a la liberación de gastrina en el antro y el duodeno por la en- j trada de la papilla alimentaria (Bl y v. 235, A).

Los siguientes factores inhiben la secreción de ácido gástrico: a) un Dolor de pH j < 3 en la luz antral inhibe la secreción de las células G (retroalimentación negativa; Bl,3) y activa al mismo tiempo la secreción de SIH por las células D antraíes (v. 234). SIH inhibe de i forma paracrina las células G antraíes (B2,3) y las células H fúndicas (B2); b) CGRP se libera por mecanismo neuronal (v. 234), que activan las células D antraíes y fúndicas (B2,3); c) la secretina y GIP del intestino delgado (v. 234) influyen de forma retrógrada sobre la secre- j ción de jugo gástrico (Bl). La composición del quimo procedente del estómago se adapta a las necesidades del intestino delgado.

La protección de **la mucosa** gástrica frente al jugo gástrico depende de: a) la capa de moco y b) la secreción de *$HCO_3$- por* las células mucosas de la parte inferior de la mucosa. El $HCO_3$" difunde hacia el moco y allí tampona el ácido. Las prostaglandinas $PGE_2$ y $PGI_2$ estimulan la secreción de $HCO_3$". Cuando dicha producción disminuye por medicamentos antiinfla- I matorios como la ciclooxigenasa 1, que reducen la síntesis de PG (v. 269), disminuye la protección de la mucosa y se pueden producir úlceras.


A. Secreción de HCl a través de las células parietales


B. Control de la secreción de ácido gástrico

## Duodeno: estructura y motilidad

La principal función del intestino delgado es culminar **la** digestión del alimento **y** absorber los productos metabolizados con **$H_2O$,** electrólitos **y** vitaminas.

Estructura. El intestino delgado mide unos 2 m y empieza en el *duodeno a* la salida del estómago, se continúa en el *yeyuno* y desemboca en el ciego a través del *íleon.* La parte externa del intestino (serosa; A1) se sigue de una *capa muscular longitudinal* (A2), el *plexo mientérico* (de Auerbach; A3), una *capa muscular circular* (A4), el *plexo submucoso* (de Meissner, A5) y la *mucosa (M),* revestida por *células epiteliales* (A13-15). El *mesenterio* (A7) permite el aporte vascular y linfático del intestino delgado (A8 y 9) y también contiene los nervios (A10). La superficie entre el epitelio y la luz aumenta unos 300-1.600 veces más que la correspondiente a un cilindro plano de la misma longitud (más de 100 $m^2$): aumenta el triple por las *válvulas conniventes de Kerckring* (A11), 7-14 veces por las *vellosidades* (A12) y 15-40 veces por el ribete en cepillo (A13) de los enterocitos.

Estructura microscópica **y función.** Entre los enterocitos encargados de la reabsorción (A14) se encuentran células caliciformes (A15), que fabrican moco que sirve a la superficie epitelial como protector y suavizante. En la base de las vellosidades se localizan las *glándulas intestinales o criptas* de *Lieberkühn* (A16). En éstas se encuentran: a) *células indiferenciadas y en mitosis,* a partir de las cuales se desarrollan las vellosidades; b) *células mucosas;* c) *células endo y paracrinas* que son informadas por las *células quimiosensibles* vecinas sobre la composición del quimo para poder secretar la hormona adecuada a la sangre o la sustancia paracrina al intersticio (v. 234), y d) *células encargadas de la defensa inmune* (v. 232). Las *glándulas de Brunner* del duodeno se localizan todavía más profundas, en la submucosa, en la pared intestinal y secretan un líquido rico en $HCO_3$" hacia la luz.

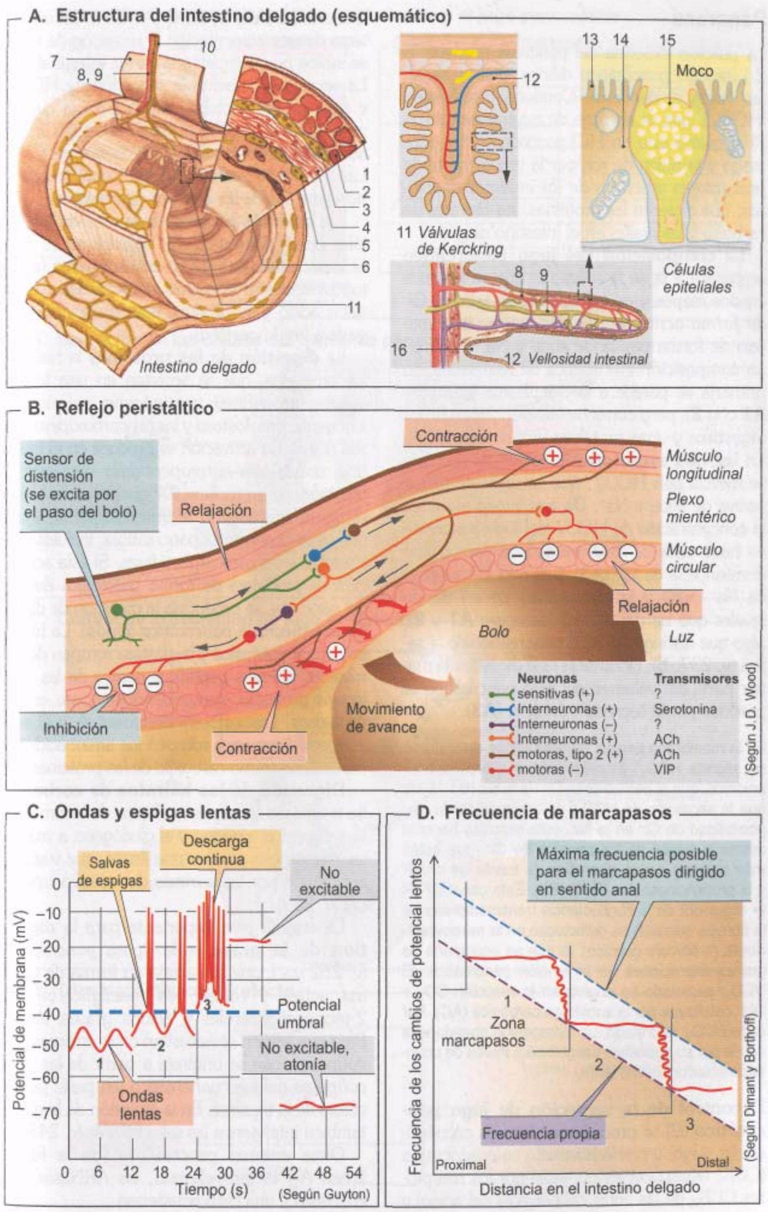
La punta de las vellosidades se elimina mientras que nuevas células de las criptas ascienden, de forma que en 3-6 días se produce la renovación de todo el epitelio intestinal (descamación). El epitelio desprendido degenera en la luz intestinal, liberando allí su contenido en enzimas y el hierro almacenado.

La motilidad del intestino es controlada de forma autónoma por el sistema nervioso entérico y se modifica por hormonas y por la inervación externa (v. 234). En el intestino delgado se producen molimientos *pendulares* locales (de 1-4 cm) (musculatura longitudinal) y segmentaciones rítmicas (musculatura circular), ! ambos encargados de mezclar el contenido intestinal y ponerlo en contacto con el epitelio. I Este fenómeno se refuerza por los movimientos propios de las vellosidades (muscular de la 1 mucosa). Las ondas *reflejas peristálticas* (30- I 120 cm/min), que se producen sobre todo en los períodos interdigestivos (v. 240), propulsan el contenido intestinal (aprox. 1 cm/min) I hacia el intestino grueso.

Los **reflejos** peristálticos hacen que el contenido intestinal (bolo, **B)** produzca una dis- **i** tensión luminal que determina de forma refleja, mediada por los sensores de distensión, el es-· trechamiento de los segmentos proximales **y** la **J** dilatación de la luz intestinal en segmentos **más j** distales. Las motoneuronas colinérgicas de ex- **J** citación sostenida (denominadas de tipo 2) activan al mismo tiempo, controladas por inter- **J** neuronas, la musculatura circular por detrás **y 1** la longitudinal por delante del bolo. De modo **J** paralelo se inhibe la musculatura circular en el sentido opuesto a la corriente (acomodación] **y ¡** se activa en el sentido de la misma **(B;** v. 234). **I**

El intestino también tiene un marcapasos parecido a las células intersticiales de Cajal gástricas, cuyo potencial de membrana oscila con una frecuencia de 3-15/min y 10-20 mV: ondas *lentas* (C1). Los estímulos nerviosos, endocrinos y paracrinos pueden aumentar el nivel general de estas ondas (= un potencial menos negativo) o disminuirlo. Si aumentara y el pico de la onda llegara al potencial umbral ' (aprox. -40 mV), se producirían salvas de potenciales de acción (salvas de «espigas») (C2). Si el valle de la onda alcanzara el potencial um- ¡ bral, se producirían espigas duraderas (C3) con j una contracción sostenida (espasmo).

Transmisión de la excitación. Las salvas de espigas se transmiten a las células muscu- j lares a través de las uniones en hendidura J (v. 70), de forma que éstas se contraen de for- .] ma rítmica con una frecuencia similar (o me- j nor). La transmisión en sentido anal se agota! después de un punto determinado (D, zona i marcapasos) y células distales (de menor fre- i cuencia) tienen que realizar esta función de I marcapasos. Este fenómeno explica que el pe-1 ristaltismo del intestino delgado sólo se dirija j desde oral a anal.



A. Estructura del intestino delgado (esquemático)

7
8, 9
10
1
2
3
4
5
6
11
Intestino delgado
12
11 Válvulas de Kerckring
13
14
15
Moco
Células epiteliales
8
9
16
12 Vellosidad intestinal

B. Reflejo peristáltico

Sensor de distensión (se excita por el paso del bolo)
Relajación
Contracción
Músculo longitudinal
Plexo mientérico
Músculo circular
Relajación
Bolo
Luz
Inhibición
Contracción
Movimiento de avance
Neuronas
Transmisores
sensitivas (+)
?
Interneuronas (+)
Serotonina
Interneuronas (–)
?
Interneuronas (+)
ACh
motoras, tipo 2 (+)
ACh
motoras (–)
VIP

(Según J. D. Wood)

C. Ondas y espigas lentas

Salvas de espigas
Descarga continua
No excitable
Potencial umbral
No excitable, atonía
Ondas lentas
1
2
3
Potencial de membrana (mV)
0
–10
–20
–30
–40
–50
–60
–70
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
Tiempo (s)

(Según Guyton)

D. Frecuencia de marcapasos

Máxima frecuencia posible para el marcapasos dirigido en sentido anal
Frecuencia de los cambios de potencial lentos
1
Zona marcapasos
2
3
Frecuencia propia
Proximal
Distal
Distancia en el intestino delgado

(Según Dimant y Borthoff)

## Páncreas

La porción exocrina del páncreas produce 1-2 1 de jugo pancreático diarios, que se secretan hacia el duodeno. Contiene bicarbonato ($HCO_3$'), que se encarga de neutralizar (pH 7-8) el quimo rico en HCl procedente del estómago y también de romper la mayor parte de precursores inactivos de *las enzimas digestivas,* que digieren las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas en el intestino delgado.

La composición del **jugo pancreático** se parece a la de la saliva, ya que se produce en dos etapas y en los acinos se secreta *Cl~ de forma activa secundaría,* que se acompañan de forma pasiva de agua y $Na^+$ (v. 236). La composición electrolítica de esta secreción primaria se parece a la del plasma (compare Al con 2), pero contiene también proenzimas digestiuas y otras proteínas *(exocitosis;* v. 30). En las vías excretoras la secreción primaria se mezcla con HCCv, $Q^{ue}$ $^{se}$ $^{s}$'$9^{ue}$ de forma pasiva de agua y $Na^+$. De este modo aumenta la concentración de $HCO_3$' del jugo pancreático hasta más de 100 mmol/1, al tiempo que disminuye la de Cl~ (A3). Las concentraciones de $Na^+$ y $K^+$ y la osmolalidad siguen siendo iguales que las del plasma (compare Al y 2), algo que distingue al jugo pancreático de la saliva (v. 237, B). Durante la fase digestiva la mayor parte del volumen del jugo pancreático se produce por la secreción ductular (A3).

En Ia membrana lummal de las **células** ductulares **se** secreta $HCO_3$" a través de un *intercambiador amónico,* que al tiempo saca Ch de Ia luz (B1). Para que Ia secreción de $HC0_3$~ no comprometa Ia disponibilidad de Cl~ en Ia luz, éste recircula hacia Ia misma a través de los canales de Ch, que están más abiertos por Ia secretina (a través de cAMP y Ia proteincinasa A = PKA) (B2). Este canal CFTR (= regulador de Ia conductancia transmembrana de Ia fibrosis quística) es defectuoso en Ia mucovisci-**dosis** (= *fibrosis quistica),* Io que se acompaña de graves alteraciones en Ia función pancreática. El $HCO_3$- secretado se origina en Ia reacción $CO_2$ + OH- catalizada por Ia anhidrasa carbónica (AC). Por cada $HCO_3$" secretado, un hidrogenión abandona Ia célula por su superficie sanguínea a través de un intercambiador $NaVH^+$ (B3).

El control de **la** secreción **de jugo** pancreático (C) se produce por las vías colinérgicas **(n.** vago) **y** por la hormona co/ecisíocin/na (CCK; refuerza el efecto vagal por los receptores $CCK_A$ de las fibras colinérgicas del acino) **y** la *secretina* (A2, 3, B, C y v. 234). En un sistema de retroalimentación la secreción de CCK se inhibe por la tripsina en la luz intestinal (D). La *secretína* aumenta la secreción de $HCO_3$-y agua en los dúctulos, efecto para el que es potenciada por CCK y aceíilco/ina (AChJ, al aumentar la concentración citosólica de $Ca^{2+}$. Las hormonas también influyen sobre la expresión genética de las enzimas pancreáticas.

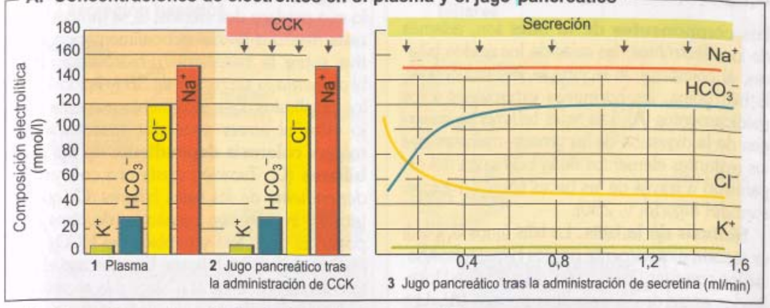
Las enzimas pancreáticas son fundamentales para la digestión. Su pH óptimo es 7-8. Si la secreción de $HCOs^{-}$ $^{es}$ insuficiente (en la mucoviscidosis), el quimo sigue siendo demasiado ácido y se produce una insuficiencia digestiva (ma/digesíión).

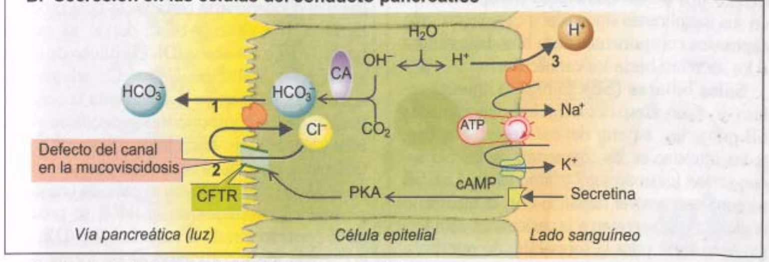
La digestión de las proteínas la realizan las proteasas, que se secretan en una forma inactiva (proenzima): tripsinógeno, quimiotripsinógeno, proe/ostasa y las procarboxipeptidasas A y *B.* Su activación se produce en el intestino, donde una enteropeptidasa convierte el tripsinógeno en tripsina (D), que a su vez activa el quimotripsinógeno a quimiotripsina, igual que otras proenzimas pancreáticas, incluidas las elastasas y las carboxipeptidasas. Si esta activación se produjera de forma patológica dentro del páncreas, se produciría la digestión de dicho órgano (necrosis pancreática *aguda).* La tripsina, la quimiotripsina y la elastasa rompen determinadas uniones peptídicas dentro de las moléculas proteicas, comportándose como endoproíeasas. Las carboxipeptidasas *A y B* son *exopeptidasas,* que rompen los aminoácidos a partir del extremo carboxilo de las proteínas.

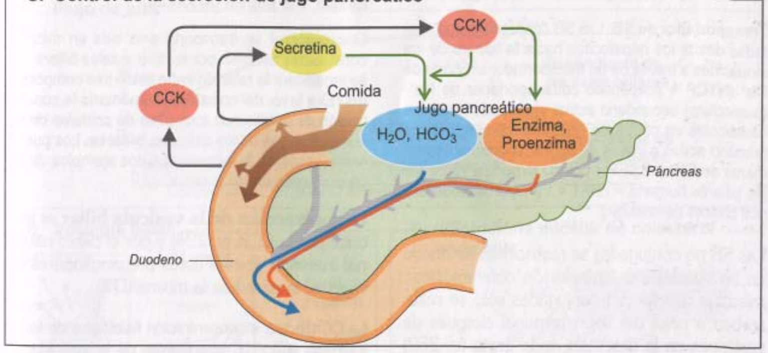
Digestión de **los** hidratos de carbono. La α-amilasa secretada en forma de enzima activa digiere el almidón y el glucógeno a maltosa, maltotriosa y α-dextrina límite, que vuelven a digerirse por las enzimas del epitelio intestinal (v. 259).

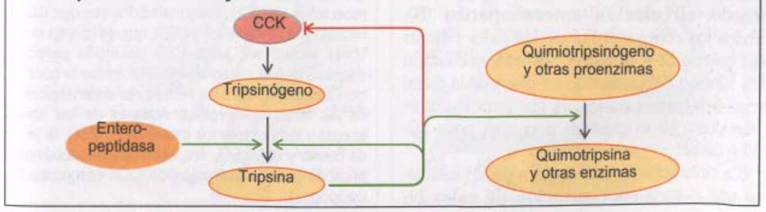
La enzima **más** importante para la digestión de **la grasa** es la *lipasa pancreática* (v. 252 y s.), que se secreta en forma de enzima activa y rompe los triacilgliceroles a 2-monoacilgliceroles y ácidos grasos libres. Para que actúen se necesitan otras enzimas, las *colipasas,* que se originan a partir de las pro-*colipasas* del jugo pancreático (en parte por el efecto de la tripsina). En la digestión de la grasa también intervienen las sales biliares (v. 248).

Otras enzimas pancreáticas son la fosfolipasa $A_2$, la (pro)-elastasa, las ARNasas, las ADNasas y una carboxilesterasa.


A. Concentraciones de electrólitos en el plasma y el jugo pancreático


B. Secreción en las células del conducto pancreático


C. Control de la secreción de jugo pancreático


D. Tripsina: activación y efecto

CCK
Tripsinógeno
Entero-peptidasa
Tripsina
Quimiotripsinógeno y otras proenzimas
Quimotripsina y otras enzimas

## Bilis

Los **componentes** de **la bilis** son, además de los electrólitos, las sales de los ácidos biliares, el colesterol, la lecitina (= fosfatidilcolina), la bilirrubina, las hormonas esteroideas y los medicamentos (A). Las sales biliares se encargan de la digestión de las grasas, mientras que los restantes elementos de la bilis salen del organismo a través de las heces (/unción excretora del hígado; v. 250).

Síntesis de **la bilis.** La bilis (unos 0,7 1/d) se secreta directamente por los hepatocitos hacia los conducti/los biliares (canalículos) localizados entre dos hepatocitos vecinos **(A).** Los hepatocitos tienen numerosos transportadores en sus membranas sinusoidal **y** canalicular, que captan los componentes de la bilis de la sangre o los secretan hacia los canalículos.

**Sales** biliares **(SB).** El hígado sintetiza coíato y quenodesoxico/ato, las denominadas SB primarias, a partir del *colesterol.* Las bacterias intestinales las convierten en las SB secundarias (desoxicolato y litocolato). Las SB se conjugan a nivel hepático con Ia taurina o la glicina y se secretan a la vesícula en esta forma (necesaria para la formación de micelas a nivel de la vesícula y el intestino delgado) (A).

Transportador de SB. Las SB conjugadas son captadas desde los hepatocitos hacia Ia sangre de los sinusoides a través de un transportador simporte de Na* (NTCP = polipéptido «¡transportador de Na*-taurocolato) secundario activo y después hacia los canalículos en contra de gradiente con un sistema primario activo a través de un transportador dependiente de ATP (hBSEP = bomba exportadora de sales biliares humana = cBAT = transportador de ácidos biliares canalicular).

Las SB no conjugadas se reabsorben de nuevo en las vías biliares (circulación *colehepática),* mientras que las SB conjugadas sólo se reabsorben a nivel del íleon terminal después de participar en la digestión de la grasa (v. 252) (transportador simporte de Na$^+$), regresando al hígado: circulación enterohepática (B). Todos los componentes de las *sales biliares* del cuerpo (2-4 g) pasan por esta circulación (en función del contenido en grasa de la dieta) unas 6-10 veces diarias, ya que para la absorción diaria de la grasa se necesitan unos 20-30 g de SB.

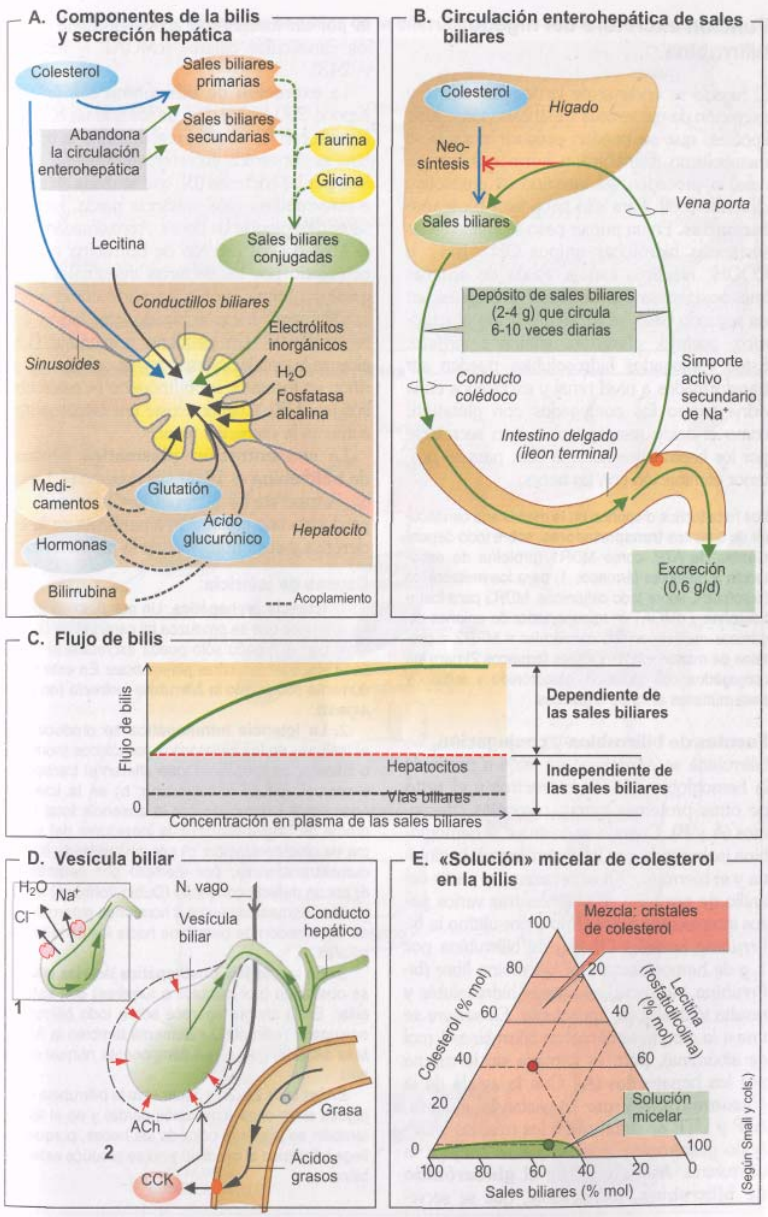
La circulación enterohepática de **SB** mantiene una elevada concentración de **sales** biliares en la vena porta durante la digestión, lo que produce dos efectos: a) se inhibe Ia sin- ¡ tesis *hepática de SB* (retroalimentación negativa sobre la colesterol-7a-hidroxilasa; B); y b) *aumenta Ia secreción de SB* (y lípidos) hacia los canalículos. Este incremento aumenta el flujo biliar al atraer agua por mecanismo osmótico: **coleresis** dependiente de **las sales** biliares (C). También existe una coleresis independiente de *las sales biliares* (C), que de- ι termina la secreción canalicular de otros componentes de la bilis y también del HCO$_3$" y de H$_2$O hacia las irás biliares. En este caso el efecto colerético lo tiene el n. vago y la secretina.

**Vesícula** biliar. Si el esfínter entre la vía biliar y el duodeno está cerrado, la bilis producida llega a la vesícula biliar, donde se espesa hasta 1/10 y almacena (D). El epitelio de la vesícula biliar reabsorbe Na$^+$ y C!~ además de agua (Dl), de manera que aumenta la concentración de los componentes *específicos de Ia bilis* (sales biliares, bilirrubina, colesterol, fosfatidilcolina, etc.). Si se necesitara bilis para dige- , rir la grasa (o se produjera el paso de una onda peristáltica interdigestiva; v. 240), se produci- j ría la contracción de la vesícula biliar (D2) y su j contenido iría incorporándose de forma escalonada a la papilla duodenal.

El colesterol se transporta a Ia bilis en micelas, constituidas también por *lecitina* y sates *biliares.* Si se modificara Ia relación entre estos tres componentes (E) *a* favor del colesterol, aumentaría Ia concentración de Ia bilis con formación de *cristales de colesterol,* origen de los cálculos biliares. Los puntos rojo y verde en E representan dos ejemplos de las proporciones en las micelas.

La contracción de **la vesícula** biliar se pro- ! duce por la CCK (v. 234) **y** por el plexo neuronal inervado por las fibras preganglionares del vago en la pared de la misma (D2).

La CCK actúa a concentración fisiológica de forma indirecta sobre Ia musculatura de Ia vesícula, ya que aumenta Ia liberación *de* acetilcolina sobre los receptores de CCK$_A$ neuronales. Parece que CGRP (v. 234) y Ia sustancia P (v. 86), que se liberan en las fibras sensitivas, actúan de un modo parecido, mientras que *s* sistema simpático inhibe Ia contracción actuando sobre los receptores adrenérgicos a$_2$ de las fibras colinérgicas. Además de los ácidos grasos y los fragmentos proteicos (v. 234), Ia yema de huevo y el MgSO$_4$ son estímulos especialmente eficaces para Ia liberación de CCK (denominados *colagogos).*


A. Componentes de la bilis y secreción hepática
Colesterol
Sales biliares primarias
Abandona la circulación enterohepática
Sales biliares secundarias
Taurina
Glicina
Lecitina
Sales biliares conjugadas
Conductillos biliares
Sinusoides
Electrólitos inorgánicos
H2O
Fosfatasa alcalina
Medi-camentos
Glutatión
Ácido glucurónico
Hepatocito
Hormonas
Bilirrubina
Acoplamiento
B. Circulación enterohepática de sales biliares
Colesterol
Hígado
Neo-síntesis
Sales biliares
Vena porta
Depósito de sales biliares (2-4 g) que circula 6-10 veces diarias
Conducto colédoco
Simporte activo secundario de Na+
Intestino delgado (íleon terminal)
Excreción (0,6 g/d)
C. Flujo de bilis
Flujo de bilis
Dependiente de las sales biliares
Hepatocitos
Vías biliares
Independiente de las sales biliares
0
Concentración en plasma de las sales biliares
D. Vesícula biliar
H2O
Na+
Cl−
1
N. vago
Vesícula biliar
Conducto hepático
ACh
2
Grasa
CCK
Ácidos grasos
E. «Solución» micelar de colesterol en la bilis
Mezcla: cristales de colesterol
100
80
60
40
20
0
Colesterol (% mol)
Lecitina (fosfatidilcolina) (% mol)
Solución micelar
Sales biliares (% mol)
(Según Small y cols.)

## Función excretora del hígado; bilirrubina

El hígado *se* encarga de la desintoxicación **y** excreción de numerosas sustancias, sobre todo lipófilas, que se pueden producir durante el metabolismo (bilirrubina u hormonas esteroideas) o proceden del intestino (el antibiótico cloramfenicol). Para ello hace falta biotrans**formarlas.** En un primer paso se añaden a las sustancias hidrófobas grupos OH". NH$_2$" o COOH" reactivos con la ayuda de enzimas (monooxigenasas, entre otras) y después, en un segundo paso, se les acopla ácido glucurónico, acetato, *glutatión, guana o sulfato.* Estos conjugados hidrosolubles pueden ser transformados a nivel renal y excretados en la orina (como los conjugados con glutatión, como el ácido mercáptico) o bien secretarse por los hepatocitos hacia la bilis, para su posterior eliminación con las heces.

Los hepatocitos disponen en Ia membrana canalicu-lar de distintos **transportadores,** sobre todo dependientes de ATP, como MDR1 (proteína de resistencia a múltiples fármacos 1) para los metabolitos hidrófobos, sobre todo catiónicos, MDR3 para fosfa-tidilcolina y cMOAT (= transportador de aniones orgánicos multiespecífico canalicular = MRP2 = proteína de resistencia a múltiples fármacos 2) para los conjugados con glutatión, glucurónido y sulfato y para múltiples aniones orgánicos.

Fuentes de bilirrubina y conjugación. La bilirrubina se origina en un 85% a partir de la hemoglobina de los eritrocitos y el resto de otras proteínas hemo, como los citocromos (A y B). Cuando se destruye la hemoglobina (sobre todo por los macrófagos), la globina y el hierro (v. 90) se separan y a partir del anillo de porfirina se originan tras varios pasos intermedios biíiuerdina y por último la *bilirrubina* amarilla (35 mg de bilirrubina por 1 g de hemoglobina). La bilirrubina libre *(bilirrubina indirecta)* es menos hidrosoluble y resulta tóxica al ser liposoluble. En sangre se une a *la albúmina* (2 mol de bilirrubina/1 mol de albúmina), pero es captada sin la misma por los hepatocitos (A). Con la ayuda de la *glucuroniltransferasa* y gastando glucosa, ATP y UTP se sintetiza en los mismos UDP-ácido glucurónico, con el que se conjuga la bilirrubina. Así se produce el glucurónido **de** bilirrubina, hidrosoluble, que se secreta por un mecanismo activo primario hacia los canalículos biliares (cMOAT = hBSEP v. 248).

La excreción de bilirrubina con Ia *bilis* supone 200-250 mg/d, de los que un 85% se excreta con las heces. En el intestino la bilirrubina es convertida en estercobilinógeno incoloro por las bacterias (B), que se oxida en parte a estercobi/ina, una sustancia parda, responsable del color de las heces. Aproximadamente el 15% del glucurónido de bilirrubina es desconjugado por las bacterias intestinales y regresa en forma lipófila (en parte como estercobilinógeno) hacia el hígado (circulación enterohepática). Un pequeño porcentaje (1%) alcanza la circulación mayor y se excreta por el riñon en forma de urobi/inógeno (= estercobilinógeno) (B). Cuando existe una hepatopatía, aumenta la excreción renal.

La concentración plasmática normal de bilirrubina es 17 μηιοΐ/ΐ máximo (= 1 mg/di). Si superara los 30 μπιοΐ/ΐ (= 1,8 mg/dl), se produciría una coloración amarillenta de la esclerótica y posteriormente de la piel ('ictericia).

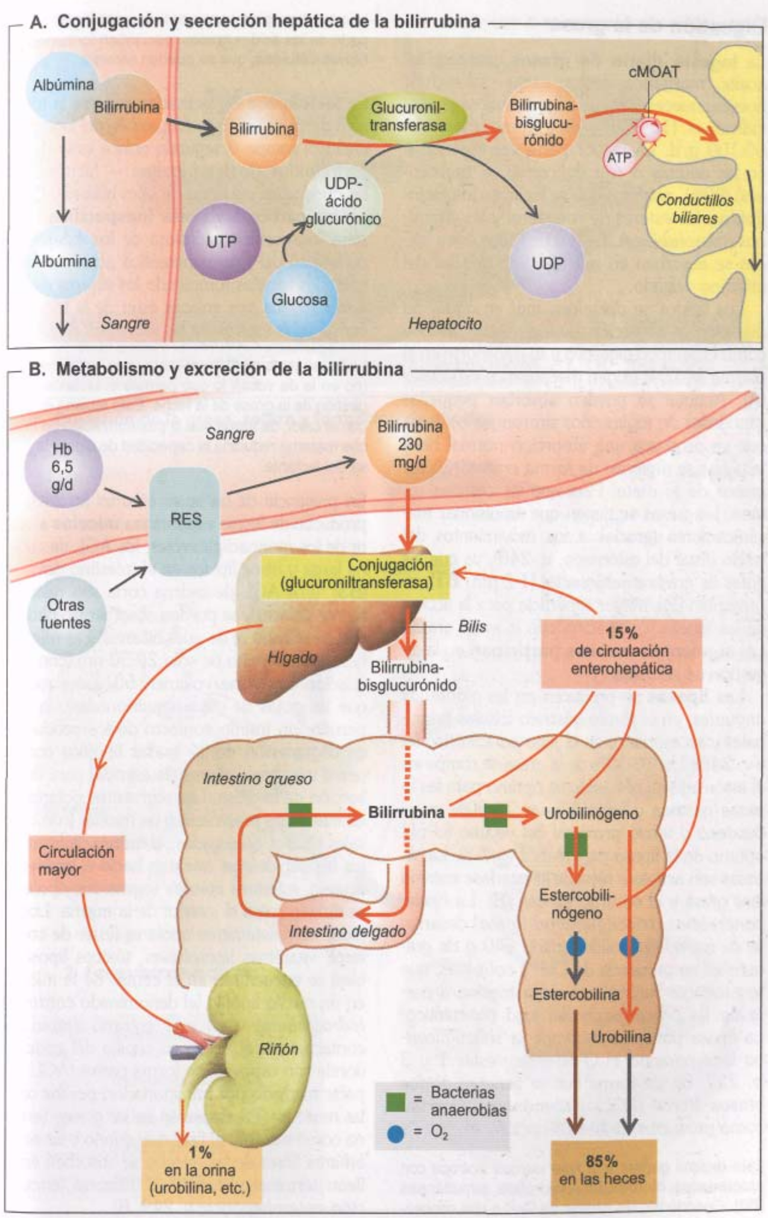
**Causas** de **ictericia:**

**1. Ictericia prehepática.** Un aumento de Ia hemolisis hace que se produzca tal cantidad de bilirrubina, que el hígado sólo pueda excretarla si mantiene elevadas las cifras plasmáticas. En este caso aumenta sobre todo Ia *bilirrubina indirecta (no conjugada).*

**2.** La **ictericia** ¡ntrahepática se produce por a) lesiones de los hepatocitos por tóxicos (hongos) o inflamación *(hepatitis),* que alteran el transporte y conjugación de Ia bilirrubina; b) en Ia Ictericia neonatal por hemolisis por Ia ausencia total (síndrome de Crigler-Najjar) o Ia inmadurez del sistema de glucuronización; c) por inhibición de Ia glucuroniltransferasa, por ejemplo por esteroides; d) por un defecto congénito (Dubin-Johnson) o una inhibición (medicamentos u hormonas esteroideas) de Ia secreción de bilirrubina hacia los canalículos biliares.

**3. En** Ia **ictericia** posthepática las vías biliares se obstruyen (por *cálculos* o tumores) con estasis biliar. En Ia sangre aparece sobre todo *bilirrubina conjugada («directa»)* y aumenta también Ia *fosfatasa alcalina,* que es un componente normal de Ia bilis

En los tipos 2a, 2d y 3 aumenta Ia bilirrubina conjugada en Ia orina (coloración parda) y en el tipo 3 también se pierde el color de las heces, porque no llega bilirrubina al intestino y no se produce esterco-bilina.


**A. Conjugación y secreción hepática de la bilirrubina**

**B. Metabolismo y excreción de la bilirrubina**

Albúmina
Bilirrubina
Bilirrubina
Glucuronil-transferasa
Bilirrubina-bisglucu-rónido
cMOAT
ATP
Conductillos biliares
UDP-ácido glucurónico
UTP
Glucosa
UDP
Albúmina
Sangre
Hepatocito
Hb 6,5 g/d
Sangre
Bilirrubina 230 mg/d
RES
Otras fuentes
Conjugación (glucuroniltransferasa)
Bilis
Hígado
Bilirrubina-bisglucurónido
15% de circulación enterohepática
Intestino grueso
Bilirrubina
Urobilinógeno
Circulación mayor
Estercobili-nógeno
Intestino delgado
Estercobilina
Urobilina
Riñón
= Bacterias anaerobias
= O$_2$
1% en la orina (urobilina, etc.)
85% en las heces

Tabla 10.13 Hígado: función excretora; bilirrubina

## Digestión de Ia grasa

**La** ingesta diaria de **grasas** (mantequilla, aceite, margarina, leche, carne, salchichas, huevos, nueces, etc.) es muy distinta según los individuos (10-250 g/d) y como media es 60-100 g/d. La mayor parte corresponde a grasas neutras o triaciig/icerina (= triglicéridos) (90%), entre los que se incluyen los /os/o-*lípidos, los esteres de colesterol* y las uitaminas *Uposolubles* A, D, K y E. Todos estos lipidos se absorben en más del 95% a nivel del intestino delgado.

Los !¡pidos se *disuelven mal en agua.* Su digestión y absorción en un medio acuoso como el del tubo digestivo y su transporte en el plasma (v. 254) exigen mecanismos especiales (A). Aunque se pueden absorber pequeñas cantidades de triglicéridos sin romperlos, para que se produzca una absorción normal hace falta que se digieran de *forma enzimatica las grasas de Ia dieta.* Para que las enzimas actúen, las grasas se tienen que emulsionar mecánicamente (gracias a los movimientos del tercio distal del estómago; v. 240), ya que las gotas de grasa emulsionadas (1-2 μηΐ; **Bl)** representan una mayor superficie para la acción de las lipasas (en relación con la masa grasa). Las siguientes **enzimas** participan en la digestión de las grasas:

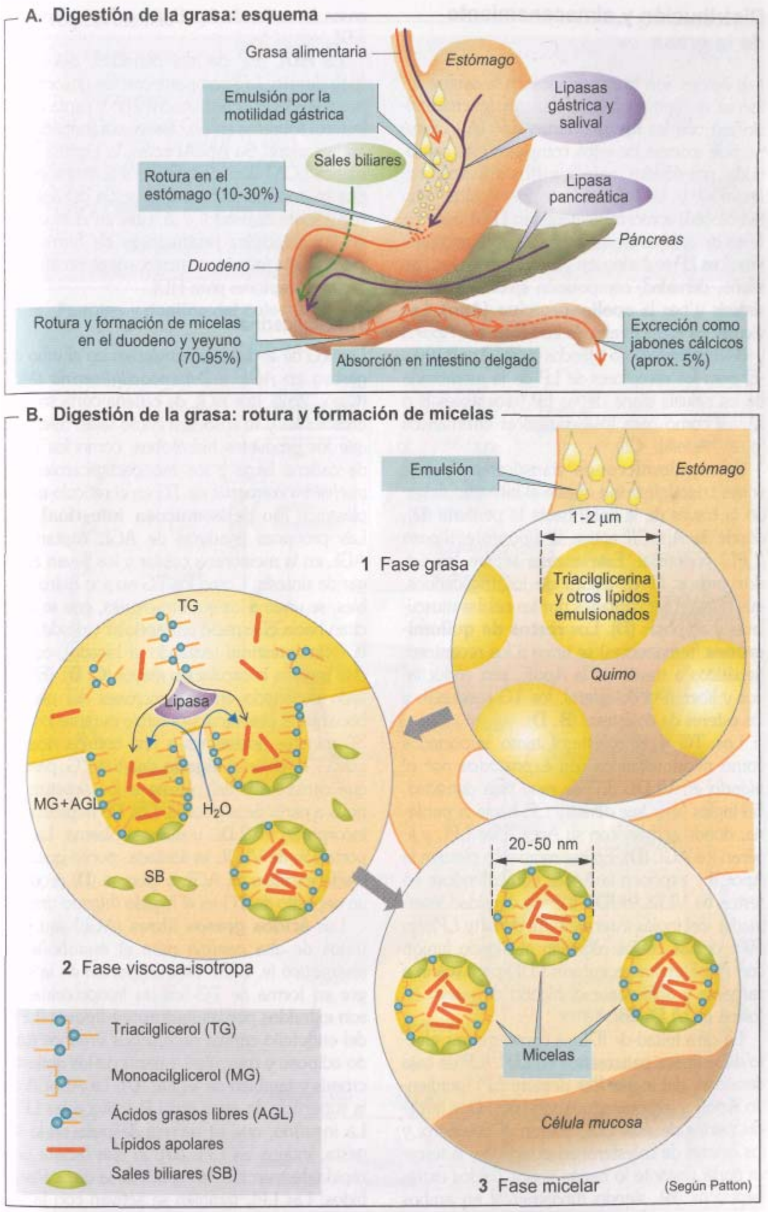
Las lipasas se producen en las *glándulas linguales,* en el *fondo gástrico* (células principales y accesorias) y en el jugo *pancreático* (A y v. 246J. Un 10-30% de la grasa se rompe en el estómago (el pH ácido es óptimo para las lipasas gástrica y lingual) y un 70-90% en el duodeno y tercio proximal del yeyuno (el pH óptimo de la lipasa pancreática es 7-8). Las lipasas son activas a nivel de la interfase entre la fase grasa y el entorno acuoso (B). La *lipasa pancreática (triacilglicerina lipasa)* desarrolla su actividad !¡política (máx. 140 g de grasa/min) en presencia de $Ca^{2+}$ y *colipasas,* que se producen bajo efecto de la tripsina a partir de las proco/ipasas del jugo pancreático. La lipasa pancreática rompe la *triacilglicerina* incorporando $H_2O$ al enlace éster I y S (v. 227, B), de forma que se generan ácidos grasos libres (AGL) y 2-monoaci/g/icerina como productos de la degradación.

Esta enzima genera una fase viscosa *isótropa* con propiedades hidrófobas e hidrófilas simultáneas (B2). Cuando hay un exceso de $Ca^{2}$* o una concentración demasiado baja de monoacilglicerina una parte de los ácidos grasos reaccionan formando **jabones calcicos,** que se pueden eliminar.

La **fosfolipasa** $A_2$ (activada mediante la tripsi- ¡ na a partir de la pro-fosfolipasa $A_2$ del jugo pan- **I** creático) rompe el segundo enlace éster de los **j** *fosfolípidos (fosfatidilcolina = lecitina)* de I las micelas en presencia de sales biliares y $Ca^{2+}$. I Una carboxilesterasa inespecífica (= li- 1 pasa inespecífica, hidrolasa de los esteres de 1 colesterol) del jugo pancreático actúa también 1 sobre las micelas rompiendo los esteres de *colesterol* y los tres enlaces éster de la triacilglicerina y los esteres de las vitaminas A, D y E. j

La lipasa también esta presente en Ia *leche materna* (no en Ia de vaca), Io que permite al lactante Ia digestión de Ia grasa de Ia leche. Esta enzima es lábil con el calor, de forma que Ia pasteurización de Ia leche materna reduciría Ia capacidad de digerir Ia grasa del lactante.

En presencia de las *sales biliares* (v. 248) se! producen de forma espontánea micelas a partir de los monoacilgliceroles, los AGL de cadena larga y otros !¡pidos en el intestino delgado (B3). (Los AGL de cadena corta son relativamente polares y se pueden absorber sin necesi-1 dad de micelas ni de sales biliares). Las micelas tienen un tamaño de sólo 20-50 nm (con una relación superficie/volumen 50 veces mayor I que las gotas de grasa emulsionadas), lo que permite un íntimo contacto de los productos de degradación de las grasas lipófilos con la pared intestinal, que resulta esencial para la absorción de la grasa. Los segmentos polares de las sustancias presentes en las micelas (como las sales biliares conjugadas, el monoacilglicerol y los fosfolípidos) se orientan hacia el ambiente acuoso, mientras que los segmentos apelares se dirigen hacia el interior de la misma. Los li-I pidos completamente apelares (éster de coles-] terol, vitaminas Uposolubles, tóxicos liposolubles) se encuentran en el centro de la micela, j en un medio lipófilo (el denominado continuo] hidrocarburo) y en este entorno entran en contacto con el ribete en cepillo del epitelio, donde son captados de forma pasiva (AGL, en parte mediado por transportador) por las célu-l las mucosas. La absorción de las grasas termina como máximo al final del yeyuno y las saíes *biliares* libres de las micelas se absorben en el íleon terminal y vuelven a utilizarse *(circulación enterohepática;* v. 249, B).


A. Digestión de la grasa: esquema
Grasa alimentaria
Estómago
Emulsión por la motilidad gástrica
Lipasas gástrica y salival
Sales biliares
Rotura en el estómago (10-30%)
Lipasa pancreática
Páncreas
Duodeno
Rotura y formación de micelas en el duodeno y yeyuno (70-95%)
Absorción en intestino delgado
Excreción como jabones cálcicos (aprox. 5%)
B. Digestión de la grasa: rotura y formación de micelas
Emulsión
Estómago
1-2 µm
1 Fase grasa
Triacilglicerina y otros lípidos emulsionados
Quimo
TG
Lipasa
MG+AGL
H2O
SB
2 Fase viscosa-isotropa
20-50 nm
Triacilglicerol (TG)
Monoacilglicerol (MG)
Ácidos grasos libres (AGL)
Lípidos apolares
Sales biliares (SB)
Micelas
Célula mucosa
3 Fase micelar
(Según Patton)

### Distribución y almacenamiento de Ia grasa

Los lípidos son transportados *en* la sangre en forma de complejos moleculares (microemulsiones) con las **lipoproteínas** (LP) (A). La superficie externa de estos complejos está constituida por lípidos anfófilos *(fosfolípidos, colesterol)* y la interna por los lípidos muy hidrófobos, como *Macilglicerina* **(TG)** y los esteres de *colesterol,* así como las apo/ipoproteínas. Las LP se distinguen (A) en función de su tamaño, densidad, composición lipídica, lugar de síntesis y por la **apolipoproteína (Apo).** Los elementos estructurales de **las** LP (p. ej., ApoAII **y** -B48) actúan como ligandos (p. ej., ApoBlOO **y** -E) para los receptores de LP de la membrana de las células diana de las LP (receptores **B** o E), así como para **los** activadores enzimáticos (p. ej., ApoAI, -CII).

Los quilomicrones transportan lípidos, como íriaci/g/icerina, desde el intestino delgado (a través de la linfa) hacia la periferia (D), donde la *ApoCII* activa la *lipoproteinlipasa (LPL)* endotelial. Esta enzima separa los *ácidos\c¡rasos libres (AGL)* de los triglicéridos, que rjQeden ser captados por las células musculares y adiposas (D). Los **restos de** quilomicrones (remanentes) se unen a los receptores hepáticos a través de la ApoE, son endocitados **y** liberan el colesterol, los TG residuales **y** los esteres de colesterol (B, D).

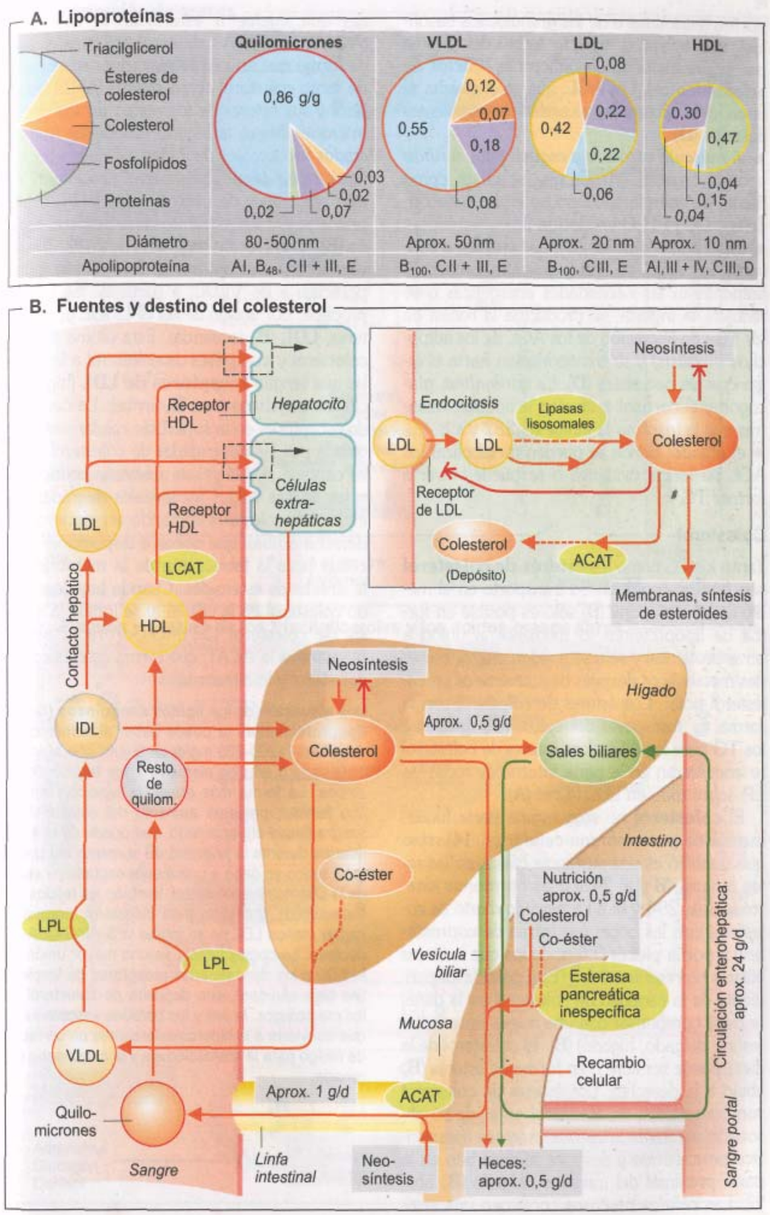
Los TG y el colesterol tanto importados como neosintetizados son *exportados por el hígado* en VLDL (LP de muy baja densidad, del inglés *very low density LP)* hacia la periferia, donde activan con su ApoCII las LPL y liberan los AGL (D). En ese momento pierden la ApoCII y exponen la ApoE, convirtiéndose en restos de VLDL o IDL (LP de densidad intermedia, del inglés *intermedíate density LP),* un 50% de las cuales regresan al hígado (unión con ApoE en los receptores LDL) para volver a cargarse y abandonar el hígado de nuevo en forma de VLDL (B).

La otra mitad de IDL se convierte por efecto de la lipasa pancreática en LDL (LP de baja densidad, del inglés *low density LP)* (perdiendo ApoE y exponiendo ApoBlOO). Dos terceras partes de esta LDL liberan el colesterol y los esteres de colesterol en el hígado y la tercera parte restante lo hacen en los tejidos extrahepáticos (B), siendo fundamental en ambos casos la unión de ApoBlOO a los receptores

La HDL (LP de alta densidad, del inglés *high density LP)* comparte con los quilomicrones y la VLDL determinadas apo y capta el colesterol sobrante en las células extrahepáticas y en la sangre. Su ApoAI activa la enzima plasmática LCAT (lecitina-colesterol-aciltransferasa, que se encarga de Ia esterificación del colesterol) y libera colesterol y su éster en el hígado y en las *glándulas productoras de hormonas esteroideas* (ovario, testículo, suprarrenal), que tienen receptores para HDL.

### Triacilglicerina

Los TG de la dieta se convierten en el tubo di-1 gestivo en AGL y *2-monoacilglicerina* CMGj (C y v. 252). Los AGL de cadena corta son hi- 4 drosolubles y se absorben como tales, mientras que los productos hidrófobos, como los AGL de cadena larga y los monoacilgliceroles, sel *vuelven a convertir en TG* en el retículo endo- ] plásmico liso de la **mucosa** intestinal (C). 1 Las proteínas ligadoras de AGL captan los AGL en la membrana celular y los llevan al Iu-**1** gar de síntesis. Como los TG no son hidrosolubles, se unen a los qui/omicrones, que se exocitan hacia el espacio extracelular y desde allí a Ia *linfa intestinal* (evitando el hígado), con la cual llegan a la circulación mayor (C, D). (El elevado contenido en quilomicrones del plasma hace que el plasma se vea turbio durante los 20-30 minutos posteriores a una comida rica en grasa.) También el hígado sintetiza TG, para lo que capta AGL del plasma o los sintetiza de novo a partir de la glucosa. Los TG hepáticos se incorporan a VLDL y salen al plasma. La ex- I portación de VLDL es limitada, por lo que una oferta excesiva de AGL o glucosa (D) produce un depósito de TG en el hígado *(hígado graso).* Los ácidos **grasos** libres (AGL) son sustratos de alta energía para el *metabolismo energético* (v. 228). Se transportan en la san-1 gre en forma de TG (en las lipoproteínas) y son extraídos por las *lipoproteinlipasas* (LPL) del endotelio capilar de muchos órganos (tejido adiposo y muscular) a partir de los quilomicrones y también de VLDL (D). La ApoCII de la superficie de estas dos LP activa a las LPL. La *insulina,* que se secreta después de la ingesta, induce las LPL (D), lo que facilita una rápida destrucción de los TG de la dieta absorbidos. Las LPL también se activan con la *he-*


A. Lipoproteínas
Triacilglicerol
Ésteres de colesterol
Colesterol
Fosfolípidos
Proteínas
Quilomicrones
VLDL
LDL
HDL
0,86 g/g
0,03
0,02
0,02
0,07
0,55
0,12
0,07
0,18
0,08
0,08
0,42
0,22
0,22
0,06
0,30
0,47
0,04
0,15
0,04
Diámetro
80-500 nm
Aprox. 50 nm
Aprox. 20 nm
Aprox. 10 nm
Apolipoproteína
AI, B48, CII + III, E
B100, CII + III, E
B100, CIII, E
AI, III + IV, CIII, D
B. Fuentes y destino del colesterol
Receptor HDL
Hepatocito
Receptor HDL
Células extra-hepáticas
Neosíntesis
Endocitosis
Lipasas lisosomales
LDL
LDL
Colesterol
Receptor de LDL
Colesterol
(Depósito)
ACAT
Membranas, síntesis de esteroides
LDL
LCAT
HDL
Contacto hepático
IDL
Resto de quilom.
Neosíntesis
Colesterol
Aprox. 0,5 g/d
Sales biliares
Hígado
Co-éster
Intestino
LPL
LPL
VLDL
Nutrición aprox. 0,5 g/d
Colesterol
Co-éster
Esterasa pancreática inespecífica
Vesícula biliar
Mucosa
Recambio celular
Circulación enterohepática: aprox. 24 g/d
Aprox. 1 g/d
ACAT
Quilo-micrones
Sangre
Linfa intestinal
Neo-síntesis
Heces: aprox. 0,5 g/d
Sangre portal

ραπ'ηα (endotelial o de los granulocitos basófilos), que aclara el aspecto turbio del plasma por la presencia de quilomicrones *(«factor de actaramiento»)*. Los AGL, que en el plasma se unen a la albúmina, alcanzan los siguientes destinos (D):

* el *músculo cardíaco y esquelético,* el riñon y otros órganos, en los que se utiliza como fuente de energía, oxidándose en las mitocondrias a $CO_2$ y $H_2O$ (oxidación β); » las *células adiposas* (D), que vuelven a convertir los AGL en TG y los almacenan. Si aumentaran las necesidades energéticas o se redujera la ingesta, se produciría la rotura de los TG con liberación de los AGL de los adipo-citos *(lipólisis)* y se transportarían hacia el lugar que los necesitara (D). La *adrenalina, glu-cagón* y el *cortisol* estimulan la lipólisis, mientras que la *insulina* la inhibe (v. 282 y s.); « el *hígado,* donde se pueden metabolizar los AGL de forma oxidativa o se puede volver a formar TG.

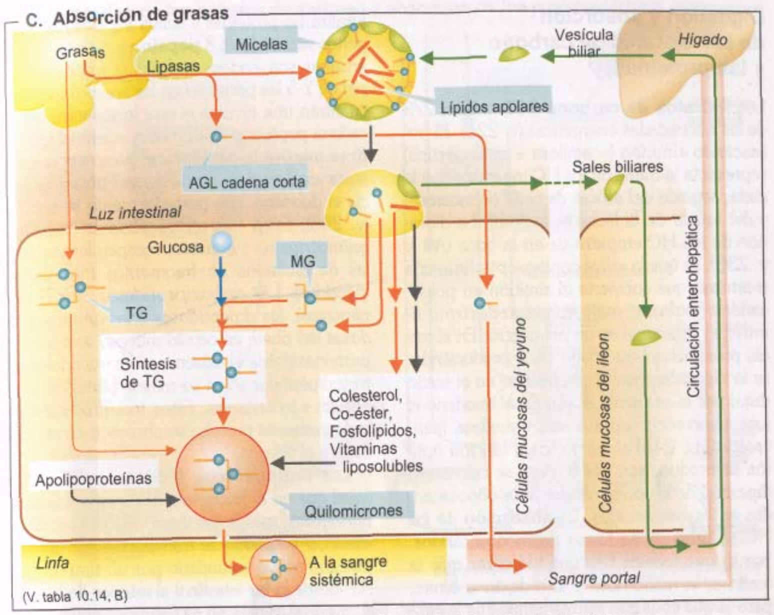
## Colesterol

Tanto los TG como los **esteres** de colesterol son *lípidos apelares.* Su transporte en el medio acuoso corporal (B) sólo es posible en forma de lipoproteínas (o mediante la unión a otras proteínas) y sólo se pueden utilizar con fines metabólicos después de convertirlos en colesterol polar. Los esteres de colesterol son la forma de transporte del colesterol, igual que los TG para los AGL. Los esteres de colesterol se encuentran en la parte interna de todas las LP, sobre todo en LDL (42%) (A).

El colesterol no sólo es una parte fundamental de la *membrana celular* (v. 14), sino que también es una sustancia básica de las *sales biliares* (B y v. 248) y las *hormonas esteroideas* (v. 294 y ss.). La *pérdida diaria* de colesterol con las heces (en forma de coprostanoí) y por la piel es 0,6 g, de los que las sales biliares representan 0,5 g. Esta pérdida (dependiente de la cantidad de colesterol en la dieta) se debe compensar con una nueva síntesis (intestino delgado, hígado) (B). El colesterol de la dieta puede ser libre o en forma de esteres (B, abajo a la derecha). Los esteres de colesterol son convertidos en colesterol antes de su absorción mediante la carfooxiesterasa *inespecífica pancreática* y después se absorben en la parte proximal del intestino delgado (B, abajo). Las *células mucosas* contienen una enzima que vuelve a esterificar el colesterol j (ACAT, acil-CoA-colesterol-aciltransferasa), i de forma que en los quilomicrones se encuen-! tra tanto colesterol como esteres (A). El colesterol y sus esteres de los restos de ios *quilomicrones* llegan al *hígado,* donde las *¡¡pasas* i acidas lisosomales degradan de nuevo los és-l teres a colesterol. El colesterol procedente de i esta reacción y de otras fuentes (HDL, LDL)] puede seguir las siguientes vías desde el higa- j do (B): 1) excreción en la bilis (v. 248); 2) con-] versión en *sales biliares* (v. 249, B); 3) incor-j poración a las VLDL, a partir de las que se produce, por acción de las LPL, IDL y, por último. LDL (B, izquierda). Esta última lleva el colesterol y los esteres de colesterol a las células que tengan receptores de LDL (hígado y j células extrahepáticas; B, arriba). La densidad de receptores en la superficie celular viene regulada por las necesidades de colesterol. LDL es captada por la célula mediante endocitosis y las lipasas acidas lisosomales degradan los esteres de colesterol liberando el colesterol (B, derecha arriba), que queda a disposición de la célula para la fabricación de la membrana o la síntesis de esferoides. Cuando hay demasiado colesterol en la célula: a) se inhibe la síntesis de colesterol (3-HMG-CoA-reductasa) y b) se activa la ACAT, que forma esteres con el colesterol y lo almacena.

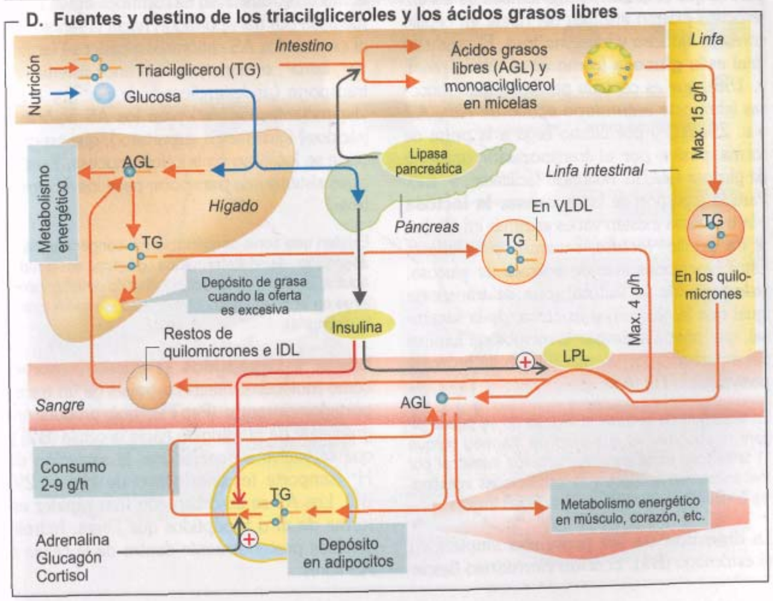
Una **elevación de los lípidos sanguíneos** (hiper-**lipoproteinemia)** se puede deber al aumento del colesterol (>200-220 mg/dl en suero, que afecta a 1 de cada 5 adultos alemanes), los triglicéridos o ambos. La forma más grave, Ia *hipercolesterole-mia familiar,* presenta aumento del colesterol en sangre desde el nacimiento, que puede determinar Infartos durante Ia juventud. El aumento del colesterol sérico se debe a una menor captación celular de Ia LDL rica en colesterol; también los tejidos ex-trahepáticos sintetizan más colesterol, porque al captar menos LDL no se inhibe Ia 3-HMG-CoA-re-ductasa. La consecuencia es una mayor unión de Ia LDL a los denominados receptores de limpieza (de baja afinidad), con depósito de colesterol en los macrófagos, Ia piel y las paredes vasculares, Io que convierte a Ia hipercolesterolemia en un factor de riesgo para Ia aterosclerosis y Ia cardiopatía coronaria.

C. Absorción de grasas


Grasas
Lipasas
Micelas
Lípidos apolares
Vesícula biliar
Hígado
AGL cadena corta
Sales biliares
Luz intestinal
Glucosa
MG
TG
Síntesis de TG
Colesterol,
Co-éster,
Fosfolípidos,
Vitaminas
liposolubles
Apolipoproteínas
Quilomicrones
Células mucosas del yeyuno
Células mucosas del íleon
Circulación enterohepática
Linfa
A la sangre sistémica
Sangre portal

(V. tabla 10.14, B)

D. Fuentes y destino de los triacilgliceroles y los ácidos grasos libres


Nutrición
Triacilglicerol (TG)
Glucosa
Intestino
Ácidos grasos libres (AGL) y monoacilglicerol en micelas
Linfa
Max. 15 g/h
Lipasa pancreática
Linfa intestinal
Metabolismo energético
AGL
Hígado
Páncreas
En VLDL
TG
TG
TG
En los quilomicrones
Depósito de grasa cuando la oferta es excesiva
Insulina
Restos de quilomicrones e IDL
Max. 4 g/h
LPL
Sangre
AGL
Consumo 2-9 g/h
TG
Metabolismo energético en músculo, corazón, etc.
Adrenalina
Glucagón
Cortisol
Depósito en adipocitos

I **Digestión y absorción de los hidratos de carbono y las proteínas** Los **hidratos *de* carbono** (HC) cubren 2/3 *de* las necesidades energéticas (v. 226). El po-lisacárido *almidón* (= amilosa + amilopectina) | representa la mitad de los HC ingeridos con la dieta, seguido del azúcar de caña (= sacarosa) y del azúcar de la leche (= lactosa). La digestión de los HC empieza ya en la boca (Al y v. 236), ya que la saliva contiene ρί/α/ίηα, una ct-amilasa que convierte el almidón en polisa-cáridos (maltosa, *maltotriosa, a-dextrina límite)* en presencia de un pH neutro. En el tercio proximal del estómago sigue produciéndose la digestión, que se interrumpe en el tercio distal por el ambiente ácido. En el duodeno el jugo pancreático aporta otra α-amilasa (pancreática) (v. 246) al quimo, cuya función óptima se produce con pH 8. Aquí se culmina la digestión de los polisacáridos a los oligosacári-dos antes enumerados. La **absorción** de los HC se produce en forma de monosacáridos, por lo que todavía hay que hidrolizar más la maltosa, la maltotriosa y la α-dextrina límite, para lo que en la membrana luminal de los en-terocitos existen enzimas del ribete en cepillo como la *maltosa* y la ¡soma/tasa. El producto final es la **glucosa** (como en el túbulo renal, v. 158), que es captada por las células mucosas (simporte secundario acíiuo de Na$^+$; **A2** y v. 29, Bl) y por último llega a la porta de forma pasiva por el transportador uniporte de glucosa GLUT2 («difusión facilitada»; v. 22). Para la digestión de la **sacarosa, la** lactosa y la trehalosa existen varias enzimas en el ribete en cepillo: *lactosa, sacarasa* y *trehalasa.* Estas reacciones liberan, además de glucosa, galactosa (de la lactosa), que se transporta igual que la glucosa, y *fructosa* (de la sacarosa), que puede atravesar la membrana luminal del enterocito por un mecanismo de uniporte pasivo (GLUTS) (A2).

En el **déficit de lactasa** Ia lactosa no se puede digerir ni absorber, Io que produce diarreas porque 1) Ia lactosa atrae agua hacia Ia luz intestinal por mecanismos osmóticos y 2) las bacterias intestinales convierten Ia lactosa en sustancias tóxicas.

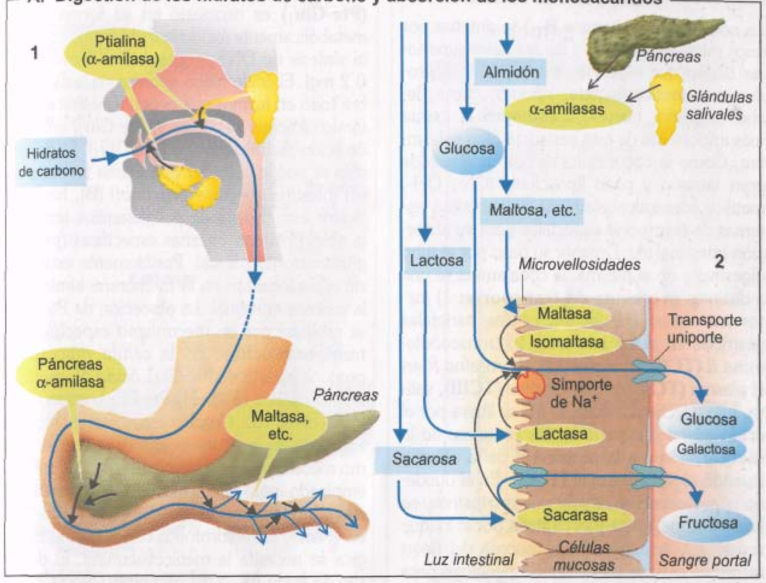
La digestión de **las** proteínas empieza en el estómago (Bl). El ácido clorhídrico desnaturaliza las proteínas y activa los tres *pepsinógenos* secretados a 8 **pepsinas** distintas. Estas enzimas son *endopeptidasas* y rompen a un pH de 2-5 las proteínas en las zonas donde encuentran una tirosina o una fenilalanina en la cadena peptídica. En el medio intestinal (pH 7-8) se inactiva la pepsina y el páncreas secreta sustancias precursoras de nuevas proteasas hacia el duodeno, que posteriormente se activan (v. 246). Estas tres endopeptidasas: tripsina, quimotripsma y *elastasa,* rompen las moléculas de albúmina en fragmentos más cortos (péptidos). Las *carboxipeptidasas AyB* (del páncreas), *las dipeptidasas* y las ominopepíidasas del ribete en cepillo mucoso rompen las proteínas desde el extremo, convirtiéndolas en tri y dipéptidos y (en su mayor parte) en aminoácidos individuales. Estos tres productos de la degradación proteica se absorben en el duodeno y el yeyuno.

Los aminoácidos **(AS)** son absorbidos (igual que en el riñon, v. 158) mediante transportadores más específicos (B2). Los AS-L «neutros» **y** «ácidos» se transportan por un mecanismo activo secundario por un simporte de Na$^+$ desde la luz intestinal **al** interior de la célu- · la mucosa **y** desde allí de forma pasiva (a veces mediada por transportador) hacia la sangre. En el caso de los **AS** catiónicos («básicos») (arginina$^+$, lisina$^+$, ornitina$^+$) existen unos sistemas de transporte (¿independientes de Na$^+$?) **y** otros (dependientes de Na$^+$) para los **AS** aniónicos («ácidos») (glutamater, aspartato'), que en gran parte se localizan en la célula mucosa. Existen otros sistemas de transporte para los AS «neutros».

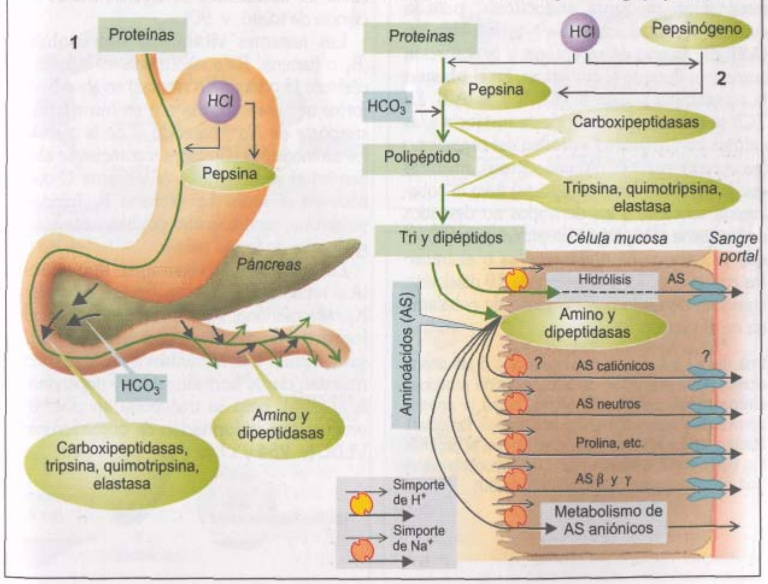
Existen una serie de alteraciones congénitas de Ia ′ absorción de determinados *grupos de aminoácidos,* que se suelen acompañar de defectos similares en el túbulo renal *(aminoaciduria renal,* como Ia cistinuria).

Los di y tripéptidos se pueden absorber I como moléculas intactas a través de un transportador simporte (PepTl), que produce un *gradiente de H$^+$* dirigido hacia la célula (B2) y que se vuelve a generar tras la secreción de H$^+$ (simporte terciario activo de H$^+$, v. 29, B5). Los AS se absorben con más rapidez en forma de di o tripéptidos que libres, hidrolizándose posteriormente dentro de la célula a ¡ AS libres.

**A. Digestión de los hidratos de carbono y absorción de los monosacáridos**


1
Ptialina (α-amilasa)
Hidratos de carbono
Páncreas α-amilasa
Páncreas
Maltasa, etc.
Almidón
Páncreas
α-amilasas
Glándulas salivales
Glucosa
Maltosa, etc.
Lactosa
Microvellosidades
2
Maltasa
Isomaltasa
Transporte uniporte
Simporte de Na⁺
Glucosa
Galactosa
Lactasa
Sacarosa
Sacarasa
Fructosa
Luz intestinal
Células mucosas
Sangre portal

**B. Digestión de las proteínas y absorción de los aminoácidos y los oligopéptidos**


1
Proteínas
HCl
Pepsina
Páncreas
HCO₃⁻
Amino y dipeptidasas
Carboxipeptidasas, tripsina, quimotripsina, elastasa
Proteínas
HCl
Pepsinógeno
2
Pepsina
HCO₃⁻
Carboxipeptidasas
Polipéptido
Tripsina, quimotripsina, elastasa
Tri y dipéptidos
Célula mucosa
Sangre portal
Hidrólisis
AS
Aminoácidos (AS)
Amino y dipeptidasas
?
AS catiónicos
?
AS neutros
Prolina, etc.
AS β y γ
Simporte de H⁺
Simporte de Na⁺
Metabolismo de AS aniónicos

## Absorción de las vitaminas

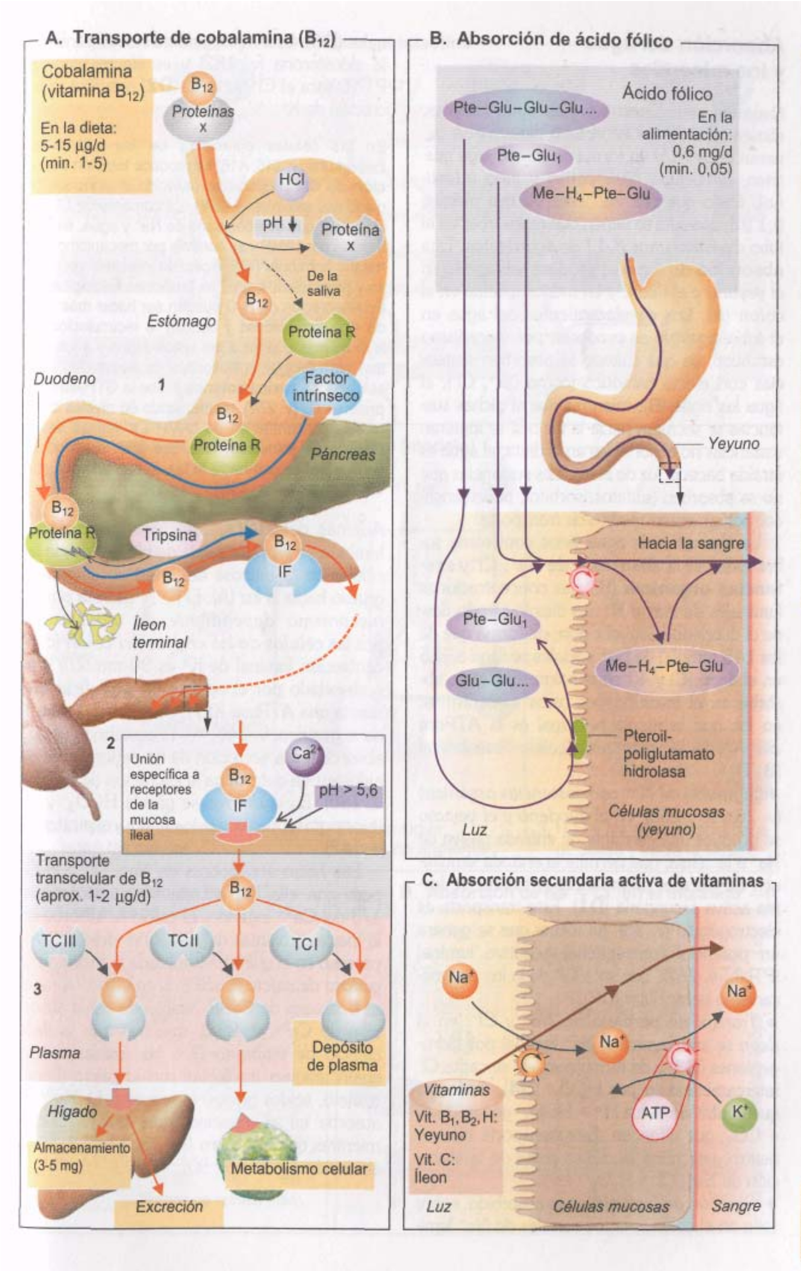
La cobalamina (vitamina $B_{12}$) *se* sintetiza poi unos microorganismos y los animales superio res tienen que ingerirla en la dieta. Los productos animales (hígado, riñones, carne, leche, pescado, huevos) constituyen la fuente más importante de esta sustancia para el hombre. Como la cobalamina es una molécula de gran tamaño y poco liposoluble (CN-, OH-. metil- y adenosilcobalamina), se necesitan sistemas de transporte especiales para su absorción intestinal (A). Durante su paso por el tube digestivo y en el plasma, la cobalamina se une a distintas proteínas de transporte: 1) /actor intrínseco *(FI)* (de las células parietales gástricas) en Ia luz intestinal; 2) transcoba/amina // **(TCII)** en el plasma; **3)** proteína ***R*** en el plasma **(TCI),** los granulocitos (TCHI), saliva, bilis y leche. La cobalamina se libera por el *ácido gástrico* a partir de las proteínas de la dieta y se une a la proteína R de la saliva y (cuando el pH es alto) al FI (Al). En el duodeno la proteína R se digiere por la tripsina y se libera la cobalamina y es captada por el FI (que resiste a la tripsina). En la mucosa del *íleon terminal* existen receptores específicos para el complejo Fl-cobalamina, que lo captan y lo internalizan mediante endocitosis, para la cual se necesitan iones $Ca^{2+}$ y un pH >5,6 (A2). El número de receptores y la absorción aumentan durante el embarazo. En el **plasma** la cobalamina se liga a TCI, II y III (A3). La TCII se encarga de repartir esta sustancia a las *células con actividad mitótica* del organismo (receptores para TCII y endocitosis), mientras que la TCIII (de los granulocitos) lleva la cobalamina sobrante y los derivados no deseados de la misma al hígado (receptores para TCIII), que se encarga de *almacenarlos o excretarlos* con la bilis. La TCI (semivida 10 días) sirve como un depósito a corto plazo de cobalamina en el plasma.

Una dieta exclusivamente vegetariana o las alteraciones en Ia absorción de Ia cobalamina producen **síntomas de deficiencia grave,** como Ia anemia perniciosa y lesiones medulares (mielosis funicular). Suelen tardar años en aparecer ya que el organismo tiene almacenadas unas 1.000 veces Ia cantidad que se necesita a diario (1 µg) (v. 90).

El ácido fólico o ácido *pteroilglutámico* (PtB-$GIu_1$) es necesario en su forma activa metabólicamente *(ácido tetrahidrofólico)* para la síntesis de DNS (necesidades diarias O, I-O, 2 mg). El ácido fólico aparece en la dieta sobre todo en formas que tienen 7 restos de glutámico (cadena peptídica γ, Pte-$G/u_7$) en lugar de ácido pteroilglutámico *(Pte-$Glu_¡$)*. Dado que sólo se puede absorber esta última forma a nivel intestinal *(yeyuno proximal)* (B), hay que digerir esta cadena de poliglutamilos antes de la absorción con enzimas específicas *(pteroilglutamatohidrolasas)*. Posiblemente estas enzimas se localizan en la membrana luminal de la mucosa intestinal. La absorción de PIe-$GIu_1$ se produce por un mecanismo *específico de transporte activo*. En la *célula mucosa* se produce a partir de Pte-Glul ácido *$N_5$-metiltetrahidrofólico* (5-Me-$H_4$-Re-$Qu_1$), entre otros metabolites (B). Cuando estos metabolitos ya aparecen en la dieta, se absorben con el mismo mecanismo en la pared intestinal (el mismo empleado para el fármaco citotóxico metotrexato*)*. Para convertir el 5-Me-$H_4$-PtB-$GIu_1$ en el ácido tetrahidrofólico con actividad biológica se necesita la metilcobalamina. El depósito de ácido fólico del organismo (unos 7 mg) cubre las necesidades de algunos meses (deficiencia de folato, v. 90).

Las restantes vitaminas hidrosolubles ($B_1$ o tiamina, $B_2$ o riboflavina, C o ácido ascórbico, H o biotina o niacina) se absorben de forma activa secundaria con un *transportador simparte de* $Na^+$, parecido al de la glucosa o los aminoácidos (C). Estas sustancias se absorben en el yeyuno, salvo la vitamina C que lo hace en el íleon. La vitamina $B_6$ (piridoxal, piridoxina, piridoxamina) posiblemente sólo se reabsorbe de forma pasiva.

La absorción de vitaminas **liposolubles** (A o retinol, $D_2$ o colecalciferol, **E** o tocoferol, $K_1$ o filoquinona, $K_2$ o farnoquinona) exige la formación de micelas, igual que para las grasas (v. 252). Los mecanismos de la absorción no están claros (son saturables **y** dependen de la energía), pero su transporte en plasma se produce tras la formación de quilomicrones **y** VLDL (v. 254 **y s.).**


A. Transporte de cobalamina ($B_{12}$)
Cobalamina (vitamina $B_{12}$)
En la dieta: 5-15 µg/d (min. 1-5)
$B_{12}$
Proteínas x
HCl
pH ↓
Proteína x
De la saliva
Estómago
Proteína R
Factor intrínseco
Duodeno
1
Páncreas
Tripsina
IF
Íleon terminal
2
Unión específica a receptores de la mucosa ileal
$Ca^{2+}$
pH > 5,6
Transporte transcelular de $B_{12}$ (aprox. 1-2 µg/d)
TCIII
TCII
TCI
3
Plasma
Depósito de plasma
Hígado
Almacenamiento (3-5 mg)
Excreción
Metabolismo celular
B. Absorción de ácido fólico
Pte–Glu–Glu–Glu...
Ácido fólico
En la alimentación: 0,6 mg/d (min. 0,05)
Pte–$Glu_1$
Me–$H_4$–Pte–Glu
Yeyuno
Hacia la sangre
Pte–$Glu_1$
Me–$H_4$–Pte–Glu
Glu–Glu...
Pteroil-poliglutamato hidrolasa
Células mucosas (yeyuno)
Luz
C. Absorción secundaria activa de vitaminas
$Na^+$
$Na^+$
$Na^+$
Vitaminas
Vit. $B_1$, $B_2$, H: Yeyuno
Vit. C: Íleon
ATP
$K^+$
Luz
Células mucosas
Sangre

## Absorción del agua y los minerales

Cada día se ingieren *1,5 I de agua* (bebidas, alimento). Además en el tubo digestivo se generan unos 7 1/d en forma de saíiua, jugo gástrico, *bilis,* jugo *pancreático* y jugo *intestinal.* Dado que con las heces sólo se pierden 0,11/d, cada día se tienen que reabsorber en el tubo digestivo unos *8,4 I de agua netos.* Esta **absorción** de **agua** se produce sobre todo en el *yeyuno* y el *íleon,* y en menor medida en el *colon* (A). Los desplazamientos del agua en el tubo digestivo se producen por mecanismo osmótico, ya que cuando se absorben sustancias con efecto osmótico (como $Na^+$, Ch), el agua las sigue (B), mientras que si dichas sustancias se secretan hacia la luz o si se ingieren sustancias no absorbibles en la dieta, el agua es atraída hacia la luz de la vía. Las sustancias que no se absorben (sulfates, sorbitol, polietilenglicol) actúan como medios de transporte.

La absorción de agua viene controlada sobre todo por la absorción de $Na^+$, Cl" y sustancias orgánicas (B). Las concentraciones luminales de $Na^+$ y $K^+$ van disminuyendo desde el duodeno hasta el colon, de forma que de los 145 mmol/1 de $Na^+$ iniciales se llega a 125 en el íleon (C) y 40 en el colon. El $Na^+$ se absorbe en el intestino por otros mecanismos, en los que la fuerza principal es la ATPasa *$Na^+/K^+$* de la membrana celular basolateral (B, D) (v. 26):

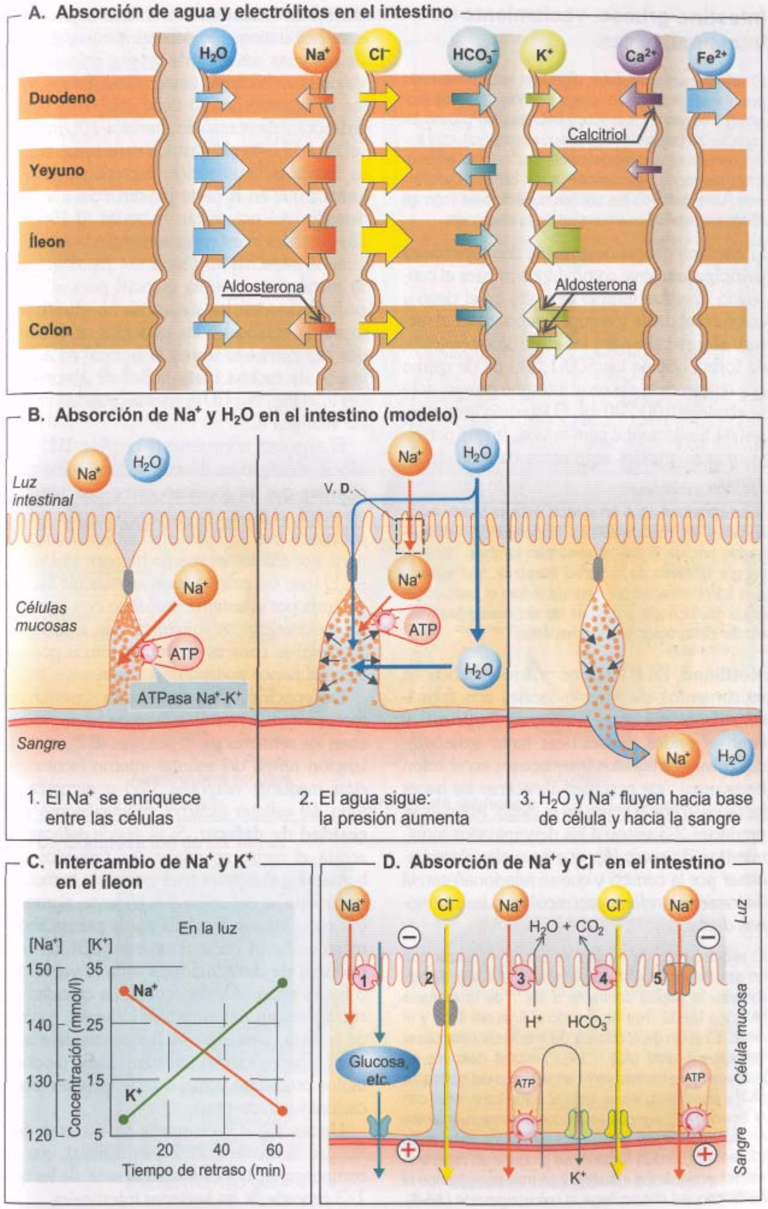
» Simporfe de $Na^+$ con sustancias orgánicas (v. 26 y s. y 258): en el *duodeno y el yeyuno* se produce una corriente de entrada pasiva de $Na^+$ a la célula, que permite la entrada simultánea de glucosa, aminoácidos y fosfato de forma activa secundaria (Dl). Este transporte es electrogénico (v. 28), de forma que se genera un potencial transepitelial negativo luminal (PTNL, v. 162), que saca Ch de la luz por mecanismo paracelular (D2). » *Transporte paralelo de* $Na^+$ *y* Ch en el *íleon* se intercambia el $Na^+$ luminal por hidro-geniones (D3) y de forma paralela se capta *Or* intercambiándolo por $HCO_3^-$ (D4), de forma que dentro de la luz $H^+$ + $HCO_3$" genera $H_2O$ + $CO_2$, que difunden. Este transporte electroneutro determina la mayor parte de la absorción de $Na^+$, Ch y $H_2O$. * *Difusión de $Na^+$:* el $Na^+$ es absorbido, sobre todo en el colon, por los cana/es de $Na^+$ luminales (DS). Este transporte de $Na^+$ depende de la aldosterona (v. 182) y es electrógeno. El PTNL saca el Ch de la luz (D2) o facilita la secreción de $K^+$.

En las células epiteliales de las criptas efe *Lieberkühn* (v. 245, A16) se produce también **secreción de Ch** (mecanismo parecido al acino de las glándulas salivales; v. 236). La corriente de Ch ha- , cia la luz, que se acompaña de $Na^+$ y agua, es estimulada por cAMP y se controla por mecanismo neu-l roñal y hormonal (VIP = péptido intestinal vasoacti-vo y prostaglandinas). Las funciones fisiológicas de esta secreción de $H_2O$ pueden ser hacer más líquido el quimo viscoso y permitir la recirculación del $H_2O$ (criptas a la luz a las vellosidades y a las crip-1 tas) para facilitar la absorción de sustancias poco solubles. La **toxina colérica** inhibe la GTPasa de la proteína $G_s$ (v. 274), manteniendo en niveles máximos la concentración de cAMP. La intensa secreción de Q-asociada hace que gran cantidad de agua y Na* salgan hacia la luz, lo que provoca graves diarreas (máx. 1 l/h).

Además del **$HCO_3$"** del jugo pancreático, también se produce salida de $HCO_3$" desde las células de la mucosa del intestino delgado y grueso hacia la luz (A). El $K^+$ se secreta por un mecanismo *dependiente de aldosterona* por las células de las criptas del colon (concentración luminal de $K^+$ es 90 mmol/l) y es reabsorbido por el epitelio de superficie mediante una ATPasa $K^+/H^+$ (mecanismo parecido al gástrico; v. 243, A). El equilibrio entre la absorción y la secreción de $K^+$ dependiente de aldosterona determina la excreción de $K^+$ (A y v. 180). En la diarrea se pierde $HCO_3$' y $K^+$ (hipopotasemia y acidosis no respiratoria; v. 142).

Las heces son pobres en $Na^+$, Cl~ y $H_2O$, pero con ellas se excreta aproximadamente 1/3 del $Ca^{2+}$ ingerido. El calcio se absorbe en la parte proximal del intestino delgado (A), proceso en el que está implicada la *proteína ligadora de calcio (CaBPj.* El calcitriol aumenta la síntesis de CaBP, facilitando así la absorción de $Ca^{2+}$ (v. 292), mientras que la *deficiencia de vitamina D* o las sustancias que crean uniones insolubles con el calcio (fitina, oxalato, ácidos grasos) la reducen. El $Mg^{2+}$ se absorbe en el intestino igual que el calcio, mientras que el **hierro** (Fe) tiene un modo de absorción especial (v. **90).**

Tabla 10.19 **Agua y sustancias minerales**



**A. Absorción de agua y electrólitos en el intestino**

**B. Absorción de $Na^+$ y $H_2O$ en el intestino (modelo)**

1. El $Na^+$ se enriquece entre las células

2. El agua sigue: la presión aumenta

3. $H_2O$ y $Na^+$ fluyen hacia base de célula y hacia la sangre

**C. Intercambio de $Na^+$ y $K^+$ en el íleon**

**D. Absorción de $Na^+$ y $Cl^-$ en el intestino**

# Intestino grueso, vaciamiento intestinal, heces

El último tramo del tubo digestivo está constitute por el *intestino grueso (ciego y colon,* 1,3 m de longitud) y el recto. La *mucosa* del intestino grueso se caracteriza por profundos pliegues *(criptas),* que están constituidos principalmente por células productoras de moco, las denominadas *células caliciformes.* Una parte de las células superficiales (con un *ribete en cepillo)* se encargan de la absorción.

El intestino grueso desempeña dos funciones principales: sirve como *depósito* para el contenido intestinal (primer depósito en el ciego y colon ascendente y segundo depósito en el recto) y absorbe el agua y los *electrólitos* (v. 262), de forma que de los 500-1.500 mi de quimo que entran cada día en el intestino grueso, sólo se eliminan 100-200 ml. El intestino grueso no resulta fundamental para la vida, lo que permite resecar gran'des segmentos en caso de tumores.

Si se introduce agua en el recto ésta se puede reabsorber y los medicamentos *(supositorios)* administrados por vía rectal se absorben también hacia la sangre a través de la pared intestinal. Las sustancias administradas por esta vía evitan el paso por el ácido gástrico y la acción de las enzimas digestivas, eludiendo también el paso hepático.

Motilidad. En el intestino grueso se producen mow'mientos *de mezcla* locales con formación de prominentes repliegues *(haustras)* y también ondas peristálticas tanto anterógradas como retrógradas (marcapasos en el colon transverso), que permiten almacenar las heces tanto en el colon como en el ciego. Además se producen 2-3 veces/d los denominados movimientos *de masa* (A), que se suelen desencadenar por la comida y que se relacionan con el denominado re/le;o gasírocólico y las hormonas digesíiuas.

El **movimiento de masas** se puede visualizar con un estudio radiológico con *contraste* (A1-A8). Se administra la papilla contraste a las 7 de la mañana (A1) y a las 12 h ya ha llegado al final del íleon y al ciego. El inicio de la comida del mediodía estimula el vaciamiento ¡leal (A2). Cinco minutos después se produce un estrechamiento en la punta del contraste (A3) y poco después se llena el colon transverso con el mismo (A4), aunque se producen estrechamientos en su distribución (A5). Pocos minutos más tarde (durante la comida todavía) se produce un repentino estrechamiento del intestino y en muy poco tiempo el contenido del mismo llega al colon sigmoide (A6-8).

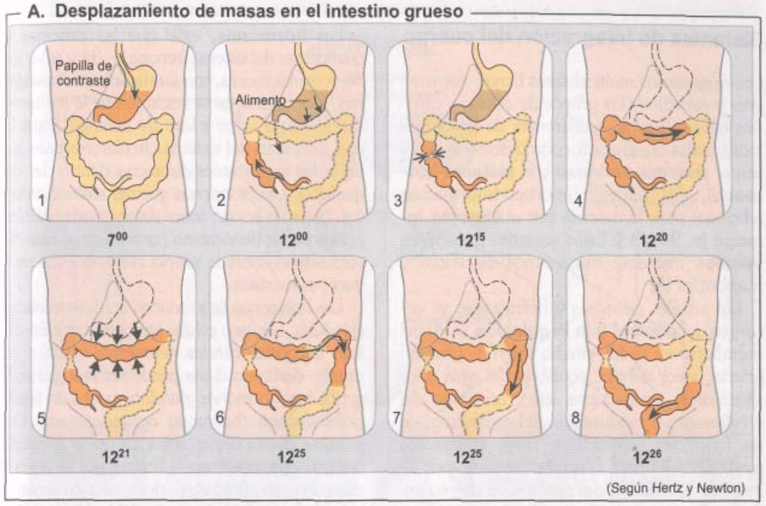
Bacterias intestinales. El tubo digestivo es estéril en el momento del nacimiento y durante las primeras semanas de vida se coloniza por vía oral con bacterias (anaerobios). En los adultos el intestino grueso tiene 10"-1O$^{12}$ bacterias por mi de contenido, frente a 10$^{6}$/nl a nivel ileal. El bajo pH gástrico sirve come defensa frente a la infección bacteriana, lo que justifica que en la parte proximal del intestino delgado casi no existan bacterias (0-10$^{4}$/ml). Las bacterias intestinales aumentan la actividad inmune intestinal *(«inflamación fisiológica»)* y su metabolismo resulta esencial para el huésped. Convierten las sustancias no absorbibles (como la celulosa) o los sacáridos no absorbidos por completo (como la lactosa) en ácidos grasos de cadena corta fáciles de absorber y gas (metano, $H_2$, $CO_2$); además pueden sintetizar vitamina K.

El ano está normalmente cerrado (Bl) y de ello se encargan las denominadas válvulas conniventes que se localizan entre dos pliegues opuestos, el *músculo puborrectal, interno* involuntario y el *esfínter anal externo* voluntario y, por último, un cuerpo hemorroidal venoso. El tono del esfínter interno (músculo liso) se controla por el sistema simpático con receptores α-adrenérgicos, mientras que el externo (estriado) se contrae *de forma tónica* por acción del nervio pudendo.

**Defecación.** Cuando la parte superior del recto *(ampolla rectal)* se llena de heces, se excitan los sensores *de distensión* (B2), con relajación refleja del esfínter interno (acomodación mediante neuronas VIP) y aumenta el tono del esfínter externo, produciéndose necesidad de defecar. Si se puede defecar, se acorta el recto, se relajan los músculos puborrectal y el esfínter anal externo y la musculatura circular del colon descendente, sigmoide y el recto empuja ayudada por la prensa abdominal las heces hacia el exterior (B3). La frecuencia de defecaciones varía (3 veces/d a 3 veces/semana) y depende de la cantidad de sustancias no reabsorbib/es (celulosa, lignina) de la dieta. Una excesiva frecuencia defecatoria con heces líquidas (diarrea) puede producir tantos problemas como el estreñimiento (defecaciones infrecuentes).

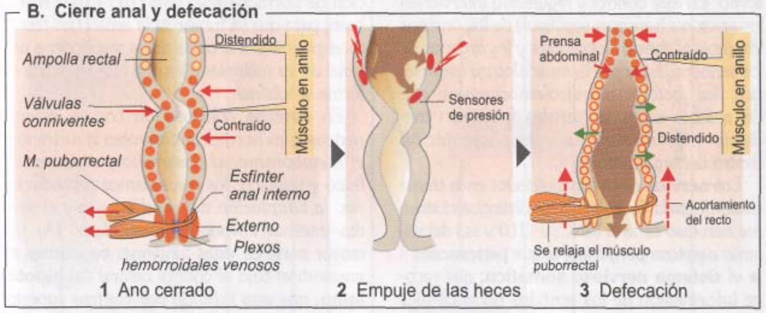
**Heces** (C). Como media se excretan **60-80** g/d de heces (>200 **g** es diarrea), que se componen en 1/4 de sustancia seca, de las que 1/3 procede de las bacterias intestinales.

A. Desplazamiento de masas en el intestino grueso



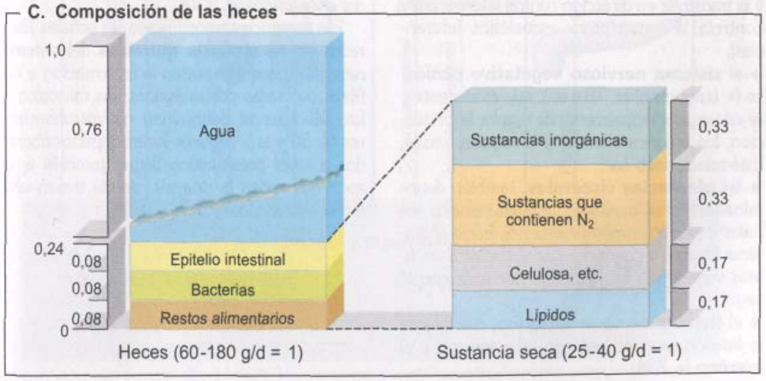
(Según Hertz y Newton)

B. Cierre anal y defecación



1 Ano cerrado
2 Empuje de las heces
3 Defecación

C. Composición de las heces



# Hormonas, reproducción

## Sistemas de integración del cuerpo

Los organismos multicelulares tienen que integrar **y** coordinar los grupos de células **y** órganos especializados, a diferencia de las células individuales (v. 2). Esta coordinación la realizan el **sistema** nervioso **y** el sistema **hormonal,** que también aportan información adicional para la defensa por el sistema inmune (v. **94 y** s.). Estos sistemas transmiten **señales** mediante mecanismos *eléctricos* y *humorales* (A).

Las señales nerviosas y hormonales se encargan del control y la regulación (v. 4) del meíabo/ismo y del «medio interno» (presión arterial, valor del pH, equilibrio del agua y los electrólitos, temperatura, etc.), así como del *crecimiento y maduración* del organismo, de las funciones orgánicas y comportamientos fundamentales para la *reproducción* y, por último, de la *relación del organismo con su entorno.* En este control y regulación intervienen los sensores (sensores sentitivos) de los órganos internos, el aparato locomotor y los órganos de los sentidos, así como la muscu/atura *esquelética, los factores psíquico-emocionales,* etc. En muchos casos las señales funcionan mediante mecanismos de *retroalimentación* dentro del organismo (v. 4).

Los nervios están especializados en la transmisión *rápida* de seña/es y se distingue el sistema neruioso *centra!* (SNC; v. 310 y ss.) del sistema neruioso *periférico,* al que pertenecen:

- el sistema nervioso somático, que recoge información de los sentidos no viscerales y la transmite en dirección central (aferencias) y controla la musculatura esquelética (eferencias),

» el sistema **nervioso** vegetativo periférico (= autónomo) (v. 78 y ss.), que es *eferente* y se encarga principalmente de regular la circulación, los órganos internos y la función sexual. Está relacionado con

» las aferencias viscerales, también denominadas fibras nerviosas, que transmiten señales desde los órganos internos hacia el sistema central y que suelen acompañar a las fibras vegetativas en el mismo nervio (como el vago), y

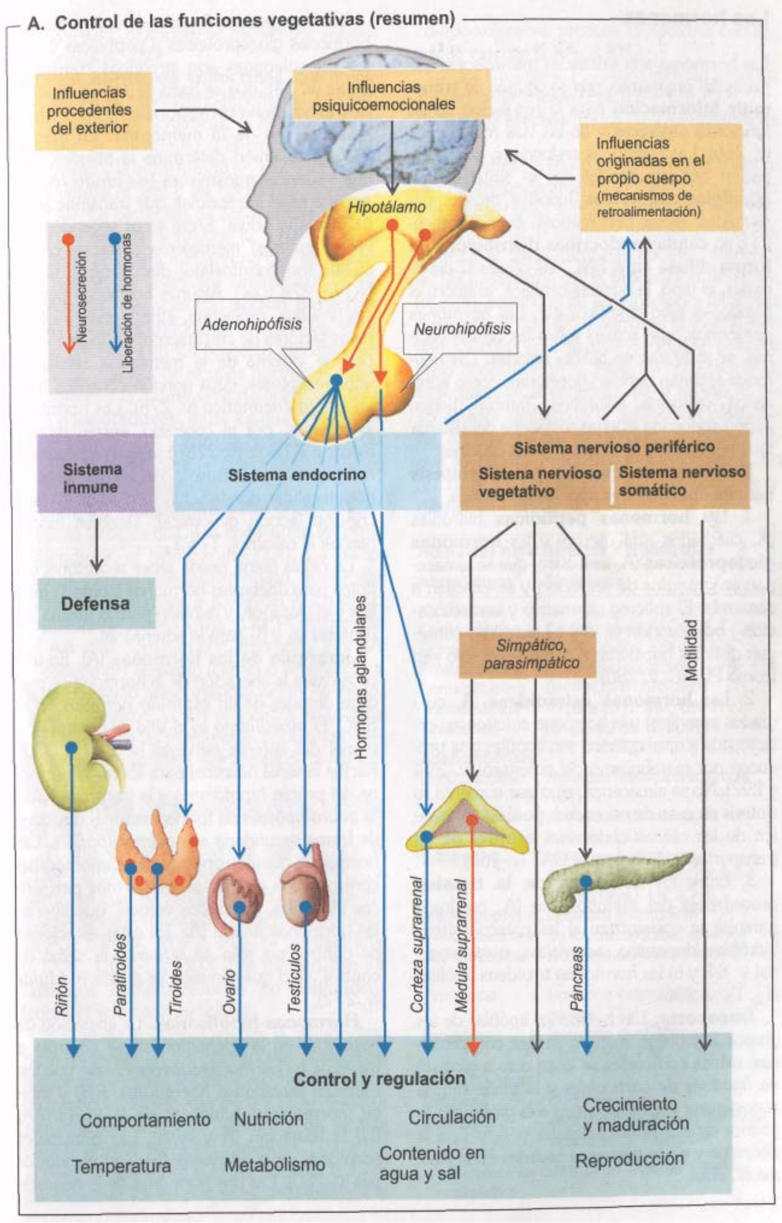
- el sistema nervioso entérico, que integra la función local del esófago, el estómago y el intestino (v. 234).

Las hormonas, igual que las citocinas y quimocinas del sistema inmune (v. 94 y ss.) y los neurotransmisores, son sustancias mensajeras. Las hormonas se encargan de la transmisión lenta a *largo plazo de señales,* para lo cual necesitan del sistema circulatorio para superar las importantes distancias dentro del organismo. Las hormonas y otras sustancias señal, que sólo actúan sobre determinadas células J próximas, se denominan *paracrinas,* y cuando J sólo actúan sobre la propia célula que las produce, autocn'nas.

Las hormonas se producen en determinadas glándulas, tejidos o células (en parte también células nerviosas: *células neuroendocrinas)* y su órgano destino o diana puede ser una glándula ! endocrina (hormonas *glandotropas)* o un tejido no endocrino (hormona *aglandotropa).* Las **células** diana tienen sitios de unión específicos (receptores) para la hormona **y** se unen a ella con gran afinidad, es decir, una concentración de hormona muy baja (10~$^{6}$-10$^{42}$ mol/1) basta para que se transmita la señal. Los receptores permiten a la célula diana responder a una señal de las múltiples a las que está sometida de forma simultánea.

En estrecha colaboración con el sistema nervioso, las hormonas controlan la nutrición, *el metabolismo, el desarrollo y maduración* físico y psíquico, ios mecanismos *reproductores, Ia adaptación del rendimiento* y el «medio interno» corporal *(homeostasis)* (A). La mayor parte de estas funciones vegetativas se encuentran bajo el control central del hipotálamo, que está *influido por centros superiores encefálicos* (v. 330).

Las sustancias transmisoras de señales liberadas en las sinapsis químicas del sistema nervioso y que transmiten la información a las fibras nerviosas postsinápticas, los músculos o las glándulas se denominan neuroíransmisores (v. 50 y ss.). Algunos neuropéptidos liberados a nivel presináptico llegan también a la zona que rodea la sinapsis, donde tienen una acción «paracrina».


**A. Control de las funciones vegetativas (resumen)**

Influencias procedentes del exterior
Influencias psiquicoemocionales
Influencias originadas en el propio cuerpo (mecanismos de retroalimentación)
Hipotálamo
Neurosecreción
Liberación de hormonas
Adenohipófisis
Neurohipófisis
Sistema inmune
Sistema endocrino
Sistema nervioso periférico
Sistema nervioso vegetativo
Sistema nervioso somático
Defensa
Simpático, parasimpático
Hormonas aglandulares
Motilidad
Riñón
Paratiroides
Tiroides
Ovario
Testículos
Corteza suprarrenal
Médula suprarrenal
Páncreas
Control y regulación
Comportamiento
Temperatura
Nutrición
Metabolismo
Circulación
Contenido en agua y sal
Crecimiento y maduración
Reproducción

## Las hormonas

Las hormonas son sustancias transmisoras químicas del organismo, que se ocupan de transmitir información para la regulación de la: funciones orgánicas y de las vías metabólica: (v. 266). Las hormonas endocrinas, que se reparten por vía circulatoria, se sintetizan er glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes pancreáticos, ovario, testículo) o en **células** endocrinas distribuidas de **forma** difusa en el SNC, las células C del tiroides, el timo, la aurícula cardiaca, el riñon, el hígado, el tubo digestivo, etc. Las hormonas paracrinas, que actúan sobre las células vecinas, se sintetizan en células aisladas. Las neuronas secretan también hormonas, como adrenalina, oxitocina, adiuretina. También tienen acción endocrina algunas sustancias del sistema inmune, como la timosina **y** varias citocinas.

La estructura química y la biosíntesis permite distinguir tres tipos de hormonas:

1. Las hormonas peptídicas hidrófilas (A, cuadrados azul oscuro) y las hormonas glucoproteicas (A, azul claro) que se almacenan en *granulos de secreción* y se exocitan a demanda. El *splicing* alternativo y la modificación postraducción (v. 8 y s.) permiten conseguir distintas hormonas a partir de un solo gen (como POMC, v. 280).

2. Las hormonas esteroideas (A, cuadrados amarillos) y la hormona ca/citonina relacionada a nivel químico son lipófilas y se producen por metabolismo del colesterol (v. 294 y 292). No se almacenan, sino que aumenta su síntesis en caso de necesidad; posiblemente salen de las células endocrinas a través de un transportador de la familia OAT (v. 160).

3. Entre los derivados de **la** tirosina procedentes del metabolismo (A, cuadrado naranja) se encuentran: a) las cateco/aminas hidrófilas (dopamina, adrenalina, noradrenalina; v. 84) y b) las hormonas tiroideas lipófilas ($T_3$, $T_4$; v. 286).

Transporte. Las hormonas lipófilas de los grupos 2 y 3b se unen en sangre con proteínas; asi los corticoides se unen con la *globulina ligadora de corticoides* y la *albúmina,* la testosterone y los estrógenos a la *globulina ligadora de hormonas sexuales* y $T_3$ y $T_4$ a la albúmina y a dos proteínas distintas en el plasma (v. 286).

Los receptores (lugares de unión) para las hormonas glucoproteicas y peptídicas y para las catecolaminas son proteínas transmembrana (v. 14), que se ligan de *forma específica A* la hormona correspondiente en la *super-ficie externa de Ia membrana.* En muchos casos esta unión determina la liberación de una sustancia transmisora *(«segundo mensajero»)* a nivel intracelular, que transmite la señal hacia la célula. Entre estos segundos (y a veces terceros) mensajeros destacan cAMP, cGMP, inositoltrifosfato, diacilglicerol, $Ca^{2+}$ y NO (v. 274 y ss.). Algunas hormonas peptídicas (insulina, prolactina, atriopeptina y numerosos factores de crecimiento) se unen a la superficie externa de la membrana celular en unos receptores, cuya porción citosólica tiene un *efecto enzimático* (v. 278). Las hormonas esteroideas, por el contrario, entran directamente a la célula (v. 278) y se ligan a proteínas *receptoras en el citosol,* con las que llegan al núcleo celular, donde actúan a nivel de la transcripción (acción genómica). También funcionan así el calcitriol, $T_3$ y $T_4$.

La célula diana puede tener receptores distintos para diferentes hormonas (como la insulina y el glucagón) y también para la misma (receptores $K_1$ y $\beta_2$ para la adrenalina).

**Jerarquía** de **las** hormonas (A). En muchos casos la liberación de la hormona se produce después de un *estímulo nervioso en el SNC.* El *hipotálamo* es el sitio de control hormonal del sistema nervioso (v. 280 y 330). Recibe la señal neuronal para liberar la hormona del propio *hipotálamo* y la transmite hacia *Ia neurohipófisis* de forma neuronal directa o de forma secundaria a la *adenohipófisis.* Las hormonas glandotropas de la adenohipófisis controlan *las glándulas endocrinas periféricas* (A arriba, cuadrados verdes), que liberan las hormonas finales (A). En estas estaciones de control no sólo se *refuerza* la señal de control, sino que también se puede *modular* (v. 272).

Hormonas hipofisarías. La liberación de hormonas en la adenohipófisis se controla a través de las hormonas superiores, que pueden estimular ('hormonas *liberadoras, RH)* o inhibir (hormonas inhibidoras de *Ia liberación, IH)* la liberación (A y tabla). Las principales hormonas de la adenohipófisis son glandotropas (v. 280). Us dos hormonas de la neurohipófisis (ADH, oxitocina) se liberan por señales neuronales (v. 280).

Otras hormonas endocrinas, que no dependen del eje hipotálamo-hipofisario, incluyen las hormonas pancreáticas, *la hormona paratiroidea, Ia* ca/citonina y el *calcitriol, ¡a angiotensina* y la aldosterona (v. 182 y s.), *la eri*íropoyeiina (v. 88) y las hormonas digestivas (v. 234). La secreción de atriopeptina se controla por señales de presión (v. 170) y la de la hormona epifisaria *melaton'ma* por las aferencias neuronales (estímulos lumínicos; v. 334).

Entre las sustancias con acción paradina en las glándulas endocrinas y exocrinas, en la pared gástrica y en los procesos inflamatorios destacan, además de algunas hormonas como la angiotensina II, una serie de hormonas tisulares o mediadores, entre los que destacan la bradicinina (v. 214 y 236), la histamina (v. 100 y 242), la serotonina (= 5-hidroxitriptamina; v. 102) y los eicosanoides.

Entre los eicosanoides (del griego είκοσι = veinte [átomos de Cj) se encuentran las prosíag/andinas, *el tromboxano (TX), los leucotrienos* y los epoxieicosatrienoaío, que se sintetizan en el hombre a partir del ácido graso ácido araguidónico (AA). (Las PG derivadas del AA se denominan con el índice 2.) El AA se obtiene del alimento (carne) o se sintetiza a partir del ácido graso esencial ácido *¡inoleico.* En el organismo, el AA se localiza en la capa fosfolipídica de las membranas celulares en forma de éster y se libera por acción de la /os/o/ipasa $A_2$.

La síntesis del eicosanoide AA se produce por tres vías:

1. Vía de *Ia ciclooxigenasa (COX):* la COX-I y COX-2 convierten el AA en $PPG_2$, a partir del cual se produce $PGH_2$, ¡a sustancia madre de los compuestos con actividad biológica $PGE_2$, $PGD_2$, $PGF_{201}$, $PGI_2$ (= prostaciclina) y $TXA_2$. COX-I y COX-2 se inhiben con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como el ácido acetilsalicílico).

2. Vía de *Ia lipooxigenasa:* la 5-/ipooxigenasa (presente en los granulocitos neutrófilos) rompe el AA para liberar *leucotrieno $A_4$* (con un producto intermedio 5-HPETE = 5-hidroperoxieicosatetranoato), sustancia de partida para la síntesis de los leucotrienos $C_4$, $D_4$ y $E_4$. Todavía se desconoce la importancia de la *12-H*pooxigenasa (de las plaquetas), mientras que la 15-/ipooxigenasa produce la lipoxina con actividad vascular ($LXA_4$, $LXB_4$).

3. La citocromo *$P_{450}$-epoxigenasa* produce epoxieicosatrienoato (EpETrE = EE).

Algunos efectos típicos de los eicosanoides incluyen:

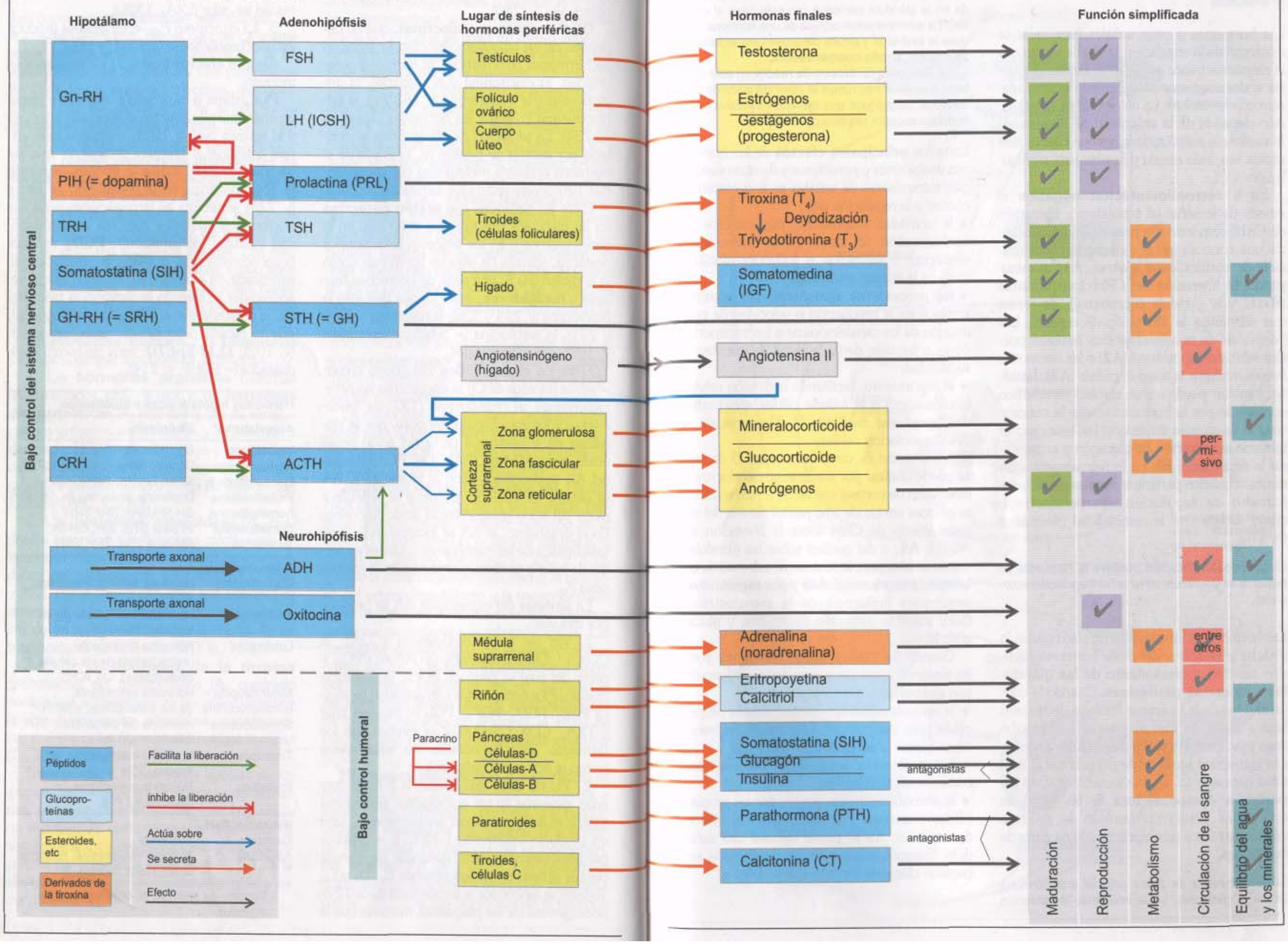
**$PGE_2$** dilata la musculatura bronquial **y** vascular (manteniendo abiertos el conducto arterioso **y** el agujero oval; v. 220), contrae la musculatura intestinal **y** uterina, protege la mucosa gástrica (v. 242), inhibe la lipólisis, aumenta la TFG, participa en la producción de fiebre (v. 224), sensibiliza las terminaciones nerviosas nociceptivas (¡dolor!) **y** aumenta la permeabilidad vascular (¡inflamación!). **$PGD_2$** produce broncoconstricción **y** **$PGI_2$** (= prostaciclina), sintetizada en el endotelio, tiene un efecto vasodilatador inhibiendo la agregación plaquetaria, al contrario que el **$TXA_2$** (de las plaquetas), que la facilita produciendo vasoconstricción (v. 102). **11,12-EpETrE** tiene un efecto vasodilatador (= EDHF, v. 214).

Hormonas hipotalámicas e hipofisarías

| Abreviaturas* | Sinónimos |
|---|---|
| Hipotálamo | |
| Corticoliberina | Cort¡cotropina-RH, CRF, CRH |
| Gonadoliberina | ICSH, Gn-RH, FSH/LH-RH |
| Prolactostatina | Dopamina, prolactina IH, PIF, PIH |
| Somatoliberina | GH-RH,GRH,SRF,SRH |
| Somatostatina* | IH para STH, SIH, GH-IH |
| Tlroliberina | RH para TSH, TRF, TRH |
| Adenohipófisis | |
| Corticotropina | Hormona adrenocortlcotropa, ACTH |
| Folitropina | Hormona estimulante de los folículos, FSH |
| Lutotropina | Hormona luteinizante ¡estimuladora de las células intersticiales), LH, ICHS |
| Melanotropina | = Hormona estimulante a-me!anocort¡na de los melanocitos, a-MSH |
| Somatotropina | Hormona del crecimiento, STH, GH |
| Tirotropina | Hormona estimuladora del tiroides, TSH |
| Prolactina | Hormona mamotropa (lactotropa), PRL |
| Neurohipófisis | |
| Oxitocina | Oxitocina |
| Adiuretina | Arginina-vasopreslna, hormona antidiurética, ADH, AVP |

* También se sintetiza en órganos del tubo digestivo.

## A. Las hormonas (simplificado y sin hormonas tisulares)


Hipotálamo
Adenohipófisis
Lugar de síntesis de hormonas periféricas
Hormonas finales
Función simplificada
Bajo control del sistema nervioso central
Gn-RH
PIH (= dopamina)
TRH
Somatostatina (SIH)
GH-RH (= SRH)
CRH
FSH
LH (ICSH)
Prolactina (PRL)
TSH
STH (= GH)
ACTH
Testículos
Folículo ovárico
Cuerpo lúteo
Tiroides (células foliculares)
Hígado
Angiotensinógeno (hígado)
Corteza suprarrenal
Zona glomerulosa
Zona fascicular
Zona reticular
Neurohipófisis
Transporte axonal
ADH
Transporte axonal
Oxitocina
Testosterona
Estrógenos
Gestágenos (progesterona)
Tiroxina ($T_4$)
Deyodización
Triyodotironina ($T_3$)
Somatomedina (IGF)
Angiotensina II
Mineralocorticoide
Glucocorticoide
Andrógenos
per-mi-sivo
Bajo control humoral
Médula suprarrenal
Riñón
Paracrino
Páncreas
Células-D
Células-A
Células-B
Paratiroides
Tiroides, células C
Adrenalina (noradrenalina)
entre otros
Eritropoyetina
Calcitriol
Somatostatina (SIH)
Glucagón
Insulina
antagonistas
Parathormona (PTH)
antagonistas
Calcitonina (CT)
Maduración
Reproducción
Metabolismo
Circulación de la sangre
Equilibrio del agua y los minerales
Péptidos
Glucoproteínas
Esteroides, etc
Derivados de la tiroxina
Facilita la liberación
Inhibe la liberación
Actúa sobre
Se secreta
Efecto

## Señales humorales: regulación y efectos

Las hormonas y otras señales humorales se encargan *de* la regulación (v. 4), de forma que la respuesta frente a una señal (en las glándulas endocrinas en este caso) esté controlada: retroa/imeníación. La *velocidad* de la regulación depende de la *velocidad de síntesis de la sustancia señalizadora,* ya que cuanto más rápida sea, más rápida y flexible será su regulación.

En la retroalimentación **negativa** el emisor de la señal (el hipotálamo, liberación de CRH) responde a la presencia de la sustancia que controla (en el ejemplo la concentración de cortisol en el plasma, Al) disminuyendo la liberación de CRH (que controla ACTH y la glándula suprarrenal), de forma que disminuya la liberación de cortisol. Las hormonas de la adenohipófisis también pueden inhibir el hipotálamo (A2) o las hormonas finales inhibir a la adenohipófisis (A3). La señal también puede ser un cambio *metabólica* controlado por la hormona (como la concentración de glucosa en sangre) (en este caso se inhibiría la secreción de glucagón y aumentaría la de insulina; B). En la retroalimentación también pueden participar señales neuronales (circuito *de regulación neuroendocrino),* como sucede con la osmolalidad plasmática (v. 170).

En la **retroalimentación positiva** la respuesta se refuerza en presencia de Ia señal (regulación auto-crina).

Las hormonas controladoras no sólo regulan la síntesis y 'a *liberación de Ia hormona final,* sino también el crecimiento de las glándulas endocrinas periféricas. Cuando la concentración de la hormona final sea demasiado baja a pesar de que su síntesis y liberación sean máximas, la cantidad de células endocrinas aumentará hasta conseguir secretar la cantidad necesaria (p. ej., bocio; v. 288). Esta hipertrofia compensadora de las glándulas endocrinas periféricas también se produce cuando se reseca quirúrgicamente una parte de las mismas.

Si se *administra de forma artificial* una hormona (como Ia cortisona), actúa inhibiendo Ia liberación de Ia hormona superior (en el ejemplo ACTH o CRH), igual que lo hace Ia hormona normal producida en Ia glándula periférica (en este caso el cortisol). La administración crónica de una hormona produce Ia inhibición y atrofia del órgano encargado de su síntesis: **atrofia compensadora.**

Se denomina **fenómeno de rebote** en este contexto cuando al interrumpir Ia administración de una hormona, se produce una secreción excesiva de Ia hormona superior (en este caso ACTH).

Entre los principales efectos de las *hormonas endocrinas y* paracrinas y de otras sustancias transmisoras de señales se encuentran el control y la regulación de: » la octiuidad *enzimática,* por cambios de conformación (el denominado mecanismo alostérico) o inhibición o inducción (facilitación) de la síntesis enzimática;

* los *procesos de transporte,* por ejemplo cambios en la producción o velocidad de producción de los canales iónicos o los transportadores o también de su facilidad de apertura o su afinidad;

» el *crecimiento,* facilitando la división celular (proliferación) o la muerte celular «programada» (apoptosis) mediante la diferenciación o desdiferenciación celular;

* la *secreción* de otras hormonas. El control se puede realizar por mecanismos endocrinos (liberación de cortisol por ACTH; A5) mediante *enlaces cortos de tipo portal* dentro del órgano (efecto de CRH sobre la liberación de ACTH, A4, o del cortisol sobre las glándulas suprarrenales para la síntesis de adrenalina en la médula suprarrenal; A6) y por mecanismos *paracrinos* [influencia de la somatostatina (SIH) sobre la secreción de insulina y glucagón; B].

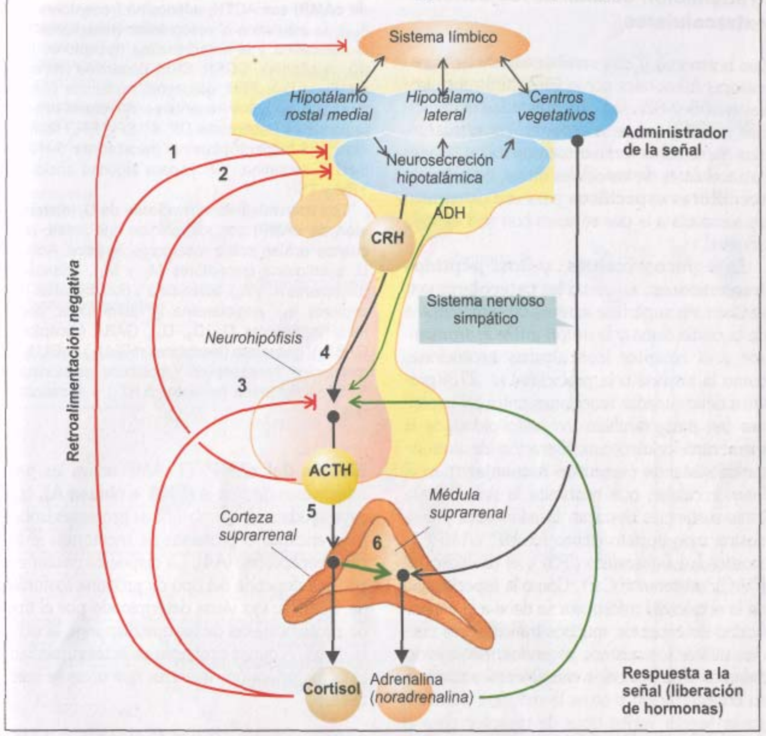
Cuando las células tienen receptores para las sustancias que producen, éstas se denominan autocrinas. Se encargan de:

* la *retroalimentación negativa* de la propia célula para interrumpir la liberación del transmisor (como la adrenalina; v. 84);

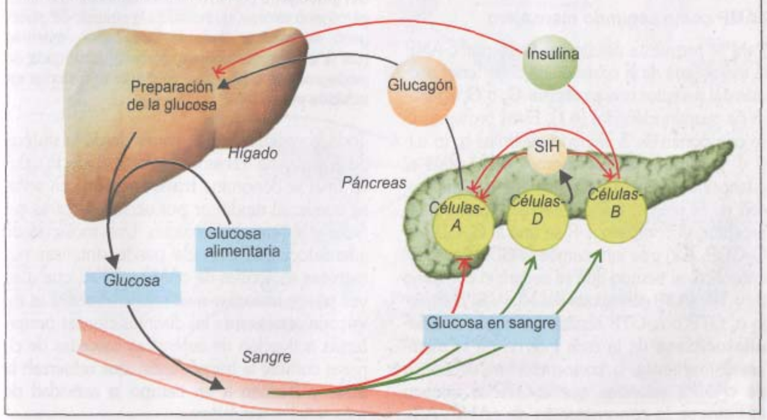
» la coordinación de *células del mismo tipo,* como en el crecimiento;

* la *retroalimentación positiva* de las propias células secretoras y de las células del mismo tipo entre sí. Así se puede reforzar una señal débil liberando eicosanoides o mediante la expansión clonal de las células T (v. 96 y s.).

A. Regulación de la concentración de cortisol y adrenalina en plasma


Sistema límbico
Hipotálamo rostal medial
Hipotálamo lateral
Centros vegetativos
Administrador de la señal
1
2
Neurosecreción hipotalámica
ADH
CRH
Retroalimentación negativa
Sistema nervioso simpático
Neurohipófisis
4
3
ACTH
5
Médula suprarrenal
Corteza suprarrenal
6
Cortisol
Adrenalina (noradrenalina)
Respuesta a la señal (liberación de hormonas)

B. Regulación de la glucosa sanguínea


Insulina
Preparación de la glucosa
Glucagón
Hígado
SIH
Páncreas
Células-A
Células-D
Células-B
Glucosa alimentaria
Glucosa
Glucosa en sangre
Sangre

## Transmisión celular de las señales extracelulares

Las hormonas **y** otra serie de sustancias transmisoras humorales como los neurotransmisores (v. **55 y** 82), las citocinas **y** las quimiocinas (v. **94 y ss.)** se comportan como sustancias mensajeras (primer mensajero) en las vías extracelulares de las células diana, que poseen **receptores específicos** para una determinada sustancia a la que se unen con una elevada afinidad.

Las glucoproteínas y ios péptidos transmisores, asi como las catecolaminas, se unen a la superficie externa de la membrana de la célula diana y la unión entre *el transmisor* y *el receptor* (con algunas excepciones como la insulina o la prolactina) (v. 278) provoca determinadas reacciones entre las proteínas (en parte también los fosfolípidos) de la membrana celular, con liberación de una segunda sustancia (segundo **mensajero)** en el interior celular, que transmite la señal. Entre estas sustancias destacan la adenosina y guanosina monofosfato cíclico *(cGMP, cAMP),* el inositol-l,4,5-trifosfato *(¡P3)* y el diacilglicerol *(DAG),* así como el $Ca^{2+}$. Como la especificidad de la acción del transmisor se debe a la especificidad del receptor, muchos transmisores pueden utilizar los mismos segundos mensajeros. Además determinados mensajeros aumentan su concentración y otros la reducen. También suelen existir varios tipos de receptor para el mismo transmisor.

### cAMP como segundo mensajero

Para la respuesta celular mediada por c-AMP la membrana de la célula diana debe tener además del receptor una proteína $G_5$ o $G_1$ (ligado-ra de guanilnucleótido) (Al). Estas proteínas G se componen de 3 unidades distintas <$x_s$ (o a¡), β y γ, siendo heterotrímeros. En reposo el guanosidintrifosfato (GDP) se liga a la subunidad a. Si sólo el transmisor reacciona con el receptor, el complejo T-R se une al $G_5$-GDP (o $G_f$GDP; A2) y se intercamba el GDP por GTP citosólico, al tiempo que se separa el complejo Pyy T-R (A3), con ayuda del $Mg^{2+}$. El complejo $O_8$-GTP o Oj-GTP resultantes *activa* la adenilatociclasa de la cara interna de la membrana (aumenta *Ia concentración citosólica de cAMP),* mientras que $O_1$-GTP la inhiben (disminuye *Ia concentración de cAMP;* A3).

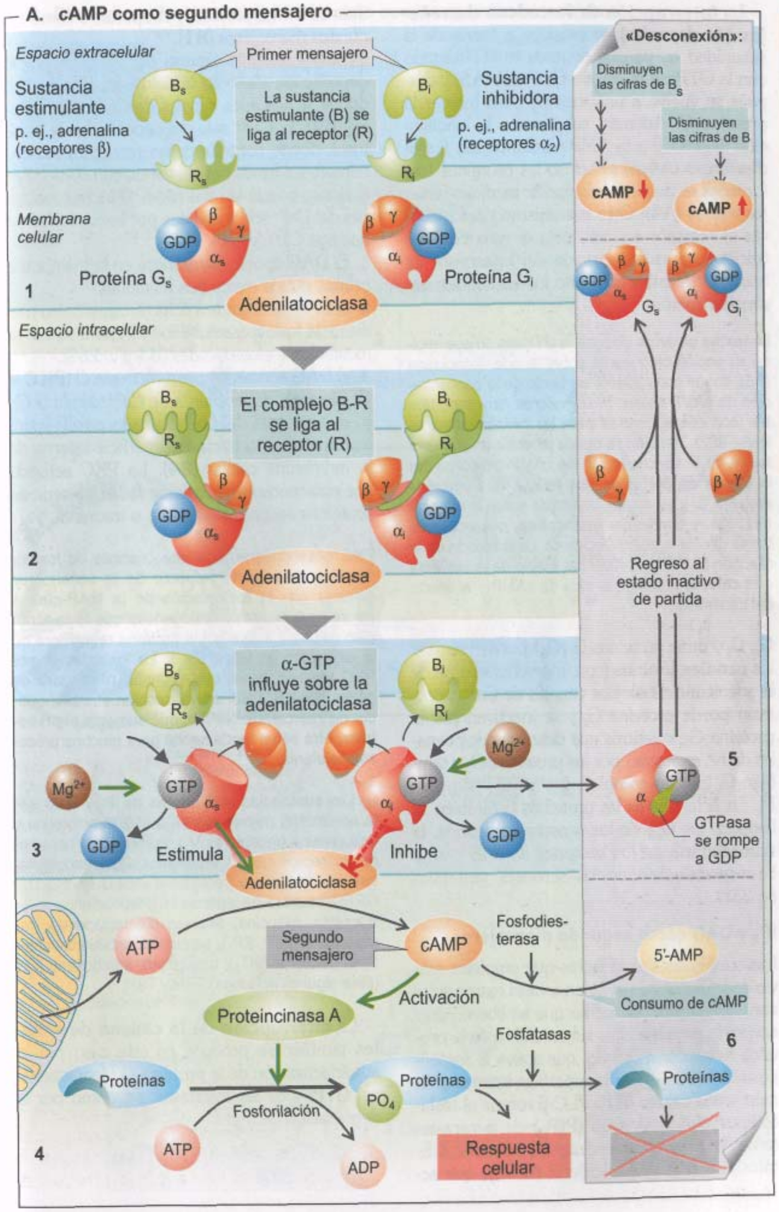
Los transmisores activadores de $G_5$ (aumento de cAMP) son ACTH, adenosina (receptores $A_{2A}$, $A_{2B}$), Ia adiuretina o vasopresina (receptores $V_2$), Ia adrenalina y Ia noradrenalina (receptores β, y $P_2$), calcitonina, CGRP, CRH, dopamina (receptores $D_1$ o $D_2$), FSH, glucagón, histamina (receptores $H_2$), oxitocina (receptores $V_2$), diversas pros-taglandinas (receptores DP, IP, $EP_2$, $EP_4$), seroto-nina o 5-hidroxitriptamina (receptores 5-$HT_4$ y 5-$HT_7$), secretina, VIP y, para algunas acciones, TRH y TSH.

Los transmisores activadores de G¡ (disminución de cAMP) son los mismos que antes, pero cuando actúan sobre receptores distintos. Activan G, acetilcolina (receptores $M_2$ y $M_4$), adenosina (receptores $A_1$ y $A_3$), adrenalina y noradrenalina (receptores ($X_2$), angiotensina II, quimiocinas, dopamina (receptores $D_2$, $D_3$, $D_4$), GABA (receptores $GABA_6$), glutamato (receptores $DiGLU_{24}$, $InGLU_6$J, melatonlna, neuropéptldo Y, opiáceos, serotonina o 5-hidroxitriptamina (receptor 5-$HT_1$) y somatosta-tina.

Efectos **del cAMP.** El cAMP activa las ***pro-*** íe/ncinasas de tipo ***A*** **(PKA =** cinasa **A),** con cuya ayuda se *fosforilan* otras proteínas (sobre todo enzimas o proteínas de membrana e incluso receptores) (A4). La respuesta celular específica depende del tipo de proteína fosforilada, que a su vez viene determinado por el tipo de proteincinasas de las que disponga la célula diana. Algunas proteínas *se* activan mediante *\afosforilacion,* mientras que otras se inactivan.

En los hepatocitos el cAMP facilita Ia degradación del glucógeno por un mecanismo doble: Ia enzima *glucógeno sintasa,* que cataliza Ia síntesis de glucógeno, se inactiva mediante fosforilación, mientras que Ia enzima glucogenofosforilasa, encargada de su degradación, se activa mediante Ia fosforilación inducida porelcAMP.

Toda la cadena de reacciones desde la síntesis de la sustancia transmisora hasta el efecto celular final se denomina transducción. La señal se puede: a) modificar por acción de otras señales y b) reforzarse mucho. Una molécula de adenilatociclasa activada puede sintetizar numerosas moléculas de cAMP y PKA, que a su vez puede fosforilar múltiples enzimas. Las interconexiones entre las distintas cinasas permiten la activación de auténticas cascadas de cinasas durante la transducción, que refuerzan la señal y facilitan a un tiempo la actividad de más señales reguladoras.


A. cAMP como segundo mensajero
Espacio extracelular
Primer mensajero
Sustancia estimulante
p. ej., adrenalina (receptores β)
Bs
Rs
La sustancia estimulante (B) se liga al receptor (R)
Bi
Ri
Sustancia inhibidora
p. ej., adrenalina (receptores α2)
Membrana celular
GDP
β
γ
αs
αi
1
Proteína Gs
Proteína Gi
Adenilatociclasa
Espacio intracelular
El complejo B-R se liga al receptor (R)
2
α-GTP influye sobre la adenilatociclasa
Mg2+
GTP
3
Estimula
Inhibe
«Desconexión»:
Disminuyen las cifras de Bs
Disminuyen las cifras de B
cAMP ↓
cAMP ↑
Gs
Gi
Regreso al estado inactivo de partida
5
α
GTPasa se rompe a GDP
ATP
Segundo mensajero
cAMP
Fosfodies-terasa
5'-AMP
Consumo de cAMP
Activación
Proteincinasa A
Fosfatasas
6
Proteínas
PO4
Fosforilación
ADP
Respuesta celular
4

## Transmisión celular de las señales extracelulares

Las hormonas **y** otra serie de sustancias transmisoras humorales como los neurotransmisores (v. **55 y** 82), las citocinas **y** las quimiocinas (v. **94 y ss.)** se comportan como sustancias mensajeras (primer mensajero) en las vías extracelulares de las células diana, que poseen receptores **específicos** para una determinada sustancia a la que se unen con una elevada afinidad.

Las **glucoproteínas y los** péptidos transmisores, así como las catecolaminas, se unen a la superficie externa de la membrana de la célula diana y la unión entre *el transmisor y el receptor* (con algunas excepciones como la insulina o la prolactina) (v. 278) provoca determinadas reacciones entre las proteínas (en parte también los fosfolípidos) de la membrana celular, con liberación de una segunda sustancia (segundo mensajero) en el interior celular, que transmite la señal. Entre estas sustancias destacan la adenosina y guanosina monofosfato cíclico *(cGMP, cAMP),* el inositol-l,4,5-trifosfato *(IP3)* y el diacilglicerol *(DAC),* así como el $Ca^{2+}$. Como la especificidad de la acción del transmisor se debe a la especificidad del receptor, muchos transmisores pueden utilizar los mismos segundos mensajeros. Además determinados mensajeros aumentan su concentración y otros la reducen. También suelen existir varios tipos de receptor para el mismo transmisor.

### cAMP como segundo mensajero

Para la respuesta celular mediada por c-AMP la membrana de la célula diana debe tener además del receptor una proteína $G_s$ o G¡ (ligadora de guanilnucleótido) (Al). Estas proteínas G se componen de 3 unidades distintas $Ot_5$ (o α,), β y γ, siendo heterotrímeros. En reposo el guanosidintrifosfato (GDP) se liga a la subunidad a. Si sólo el transmisor reacciona con el receptor, el complejo T-R se une al $G_5$-GDP (o $G_1$-GDP; A2) y se intercamba el GDP por GTP citosólico, al tiempo que se separa el complejo Pyy T-R (A3), con ayuda del $Mg^{2+}$. El complejo «$_S$-GTP o α,-GTP resultantes acíiua la adenilatociclasa de la cara interna de la membrana *(aumenta Ia concentración citosólica de cAMPj,* mientras que α,-GTP la inhiben (disminuye /a concentración *de cAMP;* A3).

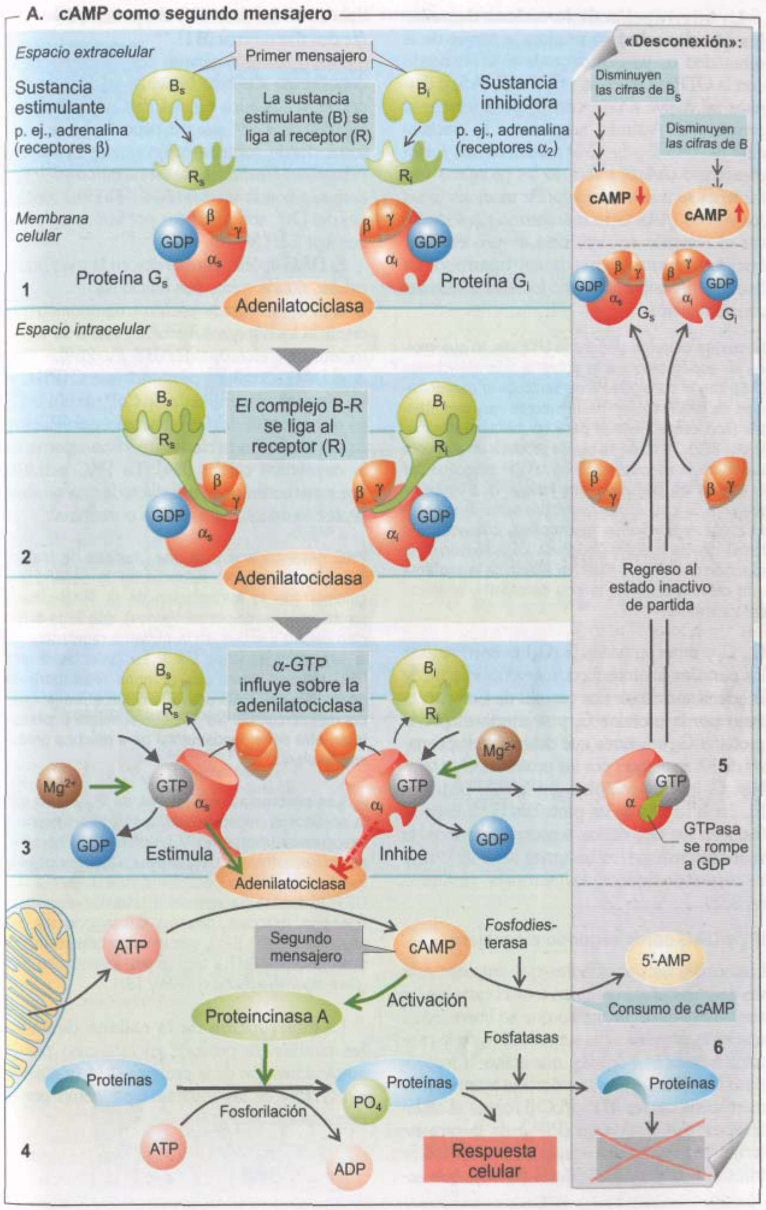
**Los transmisores activadores de *G*$_s$ (aumento de cAMP)** son ACTH, adenosina (receptores $A_{2A}$, $A_{2B}$), Ia adiuretina o vasopresina (receptores $V_2$), j Ia adrenalina y Ia noradrenalina (receptores β, y $β_2$), calcitonina, CGRP, CRH, dopamina (receptores $D_1$ o $D_2$), FSH, glucagón, histamina (receptores $H_2$), oxitocina (receptores $V_2$), diversas pros-taglandinas (receptores DP, IP, $EP_2$, $EP_4$), seroto-nina o 5-hidroxitriptamina (receptores 5-$HT_4$ y 5-$HT_7$), secretina, VIP y, para algunas acciones, TRH y TSH.

Los **transmisores activadores de G, (disminución de cAMP)** son los mismos que antes, pero cuando actúan sobre receptores distintos. Activan G, acetilcolina (receptores $M_2$ y $M_4$), adenosina (receptores $A_1$ y $A_3$), adrenalina y noradrenalina (receptores $Ci_2$), angiotensina II, quimioclnas, dopamina (receptores $D_2$, $D_3$, $D_4$), GABA (receptores $GABA_B$), glutamato (receptores $mGLU_{2J(}$, $mGLU_{6\cdot8}$), melatonina, neuropéptido Y, opiáceos, serotonina o 5-hidroxitriptamina (receptor 5-$HT_1$) y somatosta-tina.

Efectos del **cAMP. El** cAMP activa las ***pro***teincinasas de tipo ***A* (PKA = cinasa A),** con cuya ayuda se *fosforilan* otras proteínas (sobre ; todo enzimas o proteínas de membrana e incluso receptores) (A4). La respuesta celular específica depende del tipo de proteína fosforilada, que a su vez viene determinado por el tipo de proteincinasas de las que disponga la célula diana. Algunas proteínas se activan mediante la *fosforilación,* mientras que otras se inac- I tivan.

En los hepatocitos el cAMP facilita Ia **degradación del glucógeno** por un mecanismo doble: Ia enzima *glucógeno sintasa,* que cataliza Ia síntesis de glucógeno, se Inactiva mediante fosforilación, mientras que Ia enzima glucogenofosforilasa, encargada de su degradación, se activa mediante Ia fosforilación inducida por el cAMP.

Toda la cadena de reacciones desde la síntesis de la sustancia transmisora hasta el efecto celular final se denomina transducción. La señal se puede: a) modificar por acción de otras señales y b) reforzarse mucho. Una molécula de adenilatociclasa activada puede sintetizar numerosas moléculas de cAMP y PKA, que a su vez puede fosforilar múltiples enzimas. Las interconexiones entre las distintas cinasas permiten la activación de auténticas cascadas de cinasas durante la transducción, que refuerzan la señal y facilitan a un tiempo la actividad de más señales reguladoras.



A. cAMP como segundo mensajero

Espacio extracelular
Primer mensajero
Sustancia estimulante
p. ej., adrenalina (receptores β)
$B_s$
$R_s$
La sustancia estimulante (B) se liga al receptor (R)
$B_i$
$R_i$
Sustancia inhibidora
p. ej., adrenalina (receptores $α_2$)
Membrana celular
GDP
β
γ
$α_s$
$α_i$
Proteína $G_s$
Proteína $G_i$
1
Adenilatociclasa
Espacio intracelular
El complejo B-R se liga al receptor (R)
2
α-GTP influye sobre la adenilatociclasa
$Mg^{2+}$
GTP
Estimula
Inhibe
3
ATP
Segundo mensajero
cAMP
Fosfodiesterasa
5'-AMP
Consumo de cAMP
Activación
Proteincinasa A
Fosfatasas
6
Proteínas
$PO_4$
Fosforilación
ADP
Respuesta celular
4
«Desconexión»:
Disminuyen las cifras de $B_s$
Disminuyen las cifras de B
cAMP
$G_s$
$G_i$
Regreso al estado inactivo de partida
5
α
GTPasa se rompe a GDP

**La** interrupción **de la** cadena de **señales** (A, derecha) se produce a través de la subunidad a, ya que degrada el GTP ligado con la GTPasa liberando GDP y $P_1$ (A5) y después se vuelve a unir con βγ para formar la proteína G. Además, se produce la inactivación del cAMP a 5'-AMP mediante una *fosfodiesterasa* (A4,6) e incluso las proteínas fosforiladas se pueden defosforilar mediante unas /os/a tasas (A4). Otro mecanismo para inactivar el receptor en presencia de una concentración demasiado elevada del transmisor es hacerlo insensible al mismo fosfornándolo: de*sensibilízación*.

La toxina colérica bloquea Ia GTPasa, Io que impide su acción bloqueante sobre Ia adenilatociclasa (A5), con el consiguiente aumento de Ia concentración de cAMP celular hasta valores muy importantes (con consecuencias para las células intestinales; v. 262). También se puede producir un aumento tóxico de Ia concentración de cAMP citosólico por Ia toxina de pertussis (tos ferina), que inhibe Ia proteína Gi y su acción *inhibidora sobre Ia adenilatociclasa,* y también Ia fosfocolina, que activa de forma directa Ia adenilatociclasa. La inhibición de Ia reacción cAMP -> 5'-AMP por efecto de Ia teofilina *o* Ia cafeína prolonga Ia vida de cAMP y el efecto del transmisor.

$G_5$, G¡ **y** otras proteínas **G ($G_0$)** pueden regular !os **canales** iónicos (con intervención o no de la adenilatociclasa). Los canales de $Ca^{2+}$ se activan por la proteína $G_5$ y se inactivan por la proteína $G_0$, mientras que determinados canales de $K^+$ se activan por las proteínas $G_0$ y también G¡ (por su complejo βγ) (ρ. ej., pág. 83, B). En la familia de las proteínas G también se incluyen los $G_{oB}$ de los sensores olfatorios, la transducina de los bastones (v. 348 y s.) y la α-gustducina de los sensores gustativos (v. 338).

### $IP_3$ y DAG como segundo mensajero

Las sustancias transmisoras que emplean esta vía de transducción se unen a nivel extracelular con su receptor, de forma que se libere, igual que en Ia proteína **$G_5$** la subunidad **$ot_q$** de la proteína heterotrimérica **$G_q$,** que activa la /os/o/ipasa C-β **(PLC-β)** de la superficie interna de la membrana celular (Bl). PLC-β rompe el fosfatidilinositol-4,5-bifosfato **($PIP_2$)** de la cara interna de la membrana celular en inositol-1,4,5-trifosfato **($IP_3$) y** diacilglicerol **(DAG),** que actúan de forma paralela y cooperativa como segundos mensajeros (Bl).

El **$IP_3$** hidrófilo alcanza por vía citosólica el depósito de $Ca^{2+}$ de la célula (el RE; v. 36), donde se liga a los canales de $Ca^{2+}$ para abrirlos (B2). El $Ca^{2+}$ sale del depósito hacia el ci-tosol, donde controla como tercer *mensajero* numerosas funciones celulares, como las interacciones con la vía del cAMP. Muchas funciones del $Ca^{2+}$ son mediadas por la *calmoduüna* que liga $Ca^{2+}$ (v. 70).

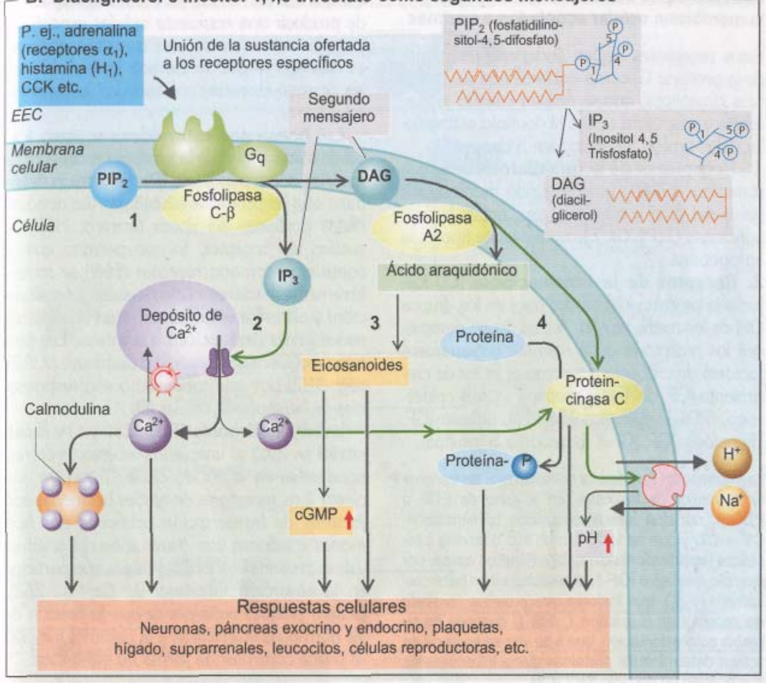
El DAG lipófilo permanece en la membrana celular, donde ejerce dos funciones: * el DAG se degrada a ácido *araquidónico* mediante la fosfolipasa A2 (PLA-2), que a su vez se metaboliza a eicosanoides (B3 y v. 269). » el DAG activa una proteincinasa *C* **(PKC = C-**cinasa), *dependiente de $Ca^2$** (de ahí la C), ya que necesita del $Ca^{2+}$ liberado por $IP_3$ para su translocación hacia la superficie interna de la membrana celular (B4). La PKC activada por este mecanismo fosforila toda una serie de proteínas en los restos serina o treonina.

PKC desencadena toda una cascada de fosforilaciones (importante refuerzo de Ia señal), que culmina con Ia fosforilación de Ia MAP-cinasa (proteína activada por mitógenos), que llega al núcleo celular y activa allí Ia proteína reguladora de Ia expresión genética Elk-1. La fosforilación por PKC también libera otra proteína reguladora de genes NF-KB. PKC activa también el transportador de intercambio $Na^+$/H*, que aumenta el pH celular, otra señal fundamental para muchos procesos celulares.

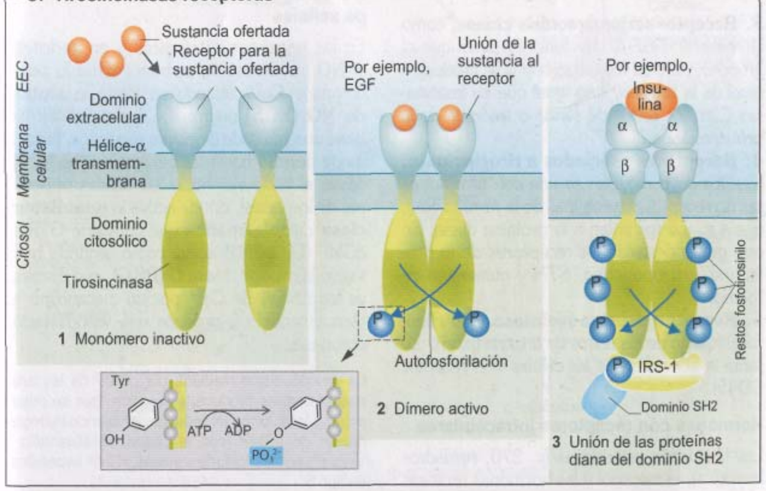
Las **sustancias** activadoras **de $IP_3$ y DAG son** Ia acetilcolina (receptores $M_1$ a $M_3$), Ia adiuretina o vasopresina (receptores $V_1$), adrenalina y noradre-nalina (receptores a,), bradicinina, CCK, endotelina, gastrina, glutamato (receptores mGLU, y $mGLU_5$), GRP, histamina (receptores $H_1$), leucotrienos, neu-rotensina, oxitocina, diversas prostaglandinas (receptores FP, TP, $EP_1$), serotonina o 5-hidroxitripta-mina (receptor $5HT_2$), taquicinina, tromboxano $A_2$ y (para algunas acciones) TRH y TSH.

La interrupción de **la** cadena de **señales** también se produce en este caso por la autoinactivación de la proteína **G** (degradación del GTP) **y** de las fosfatases, así como por la degradación de ***IP¡*.**

**B. Diacilglicerol e inositol-1,4,5 trifosfato como segundos mensajeros**


P. ej., adrenalina (receptores $\alpha_1$), histamina ($H_1$), CCK etc.
Unión de la sustancia ofertada a los receptores específicos
$PIP_2$ (fosfatidilino-sitol-4,5-difosfato)
P
5
P
4
P
1
EEC
Segundo mensajero
$IP_3$ (Inositol 4,5 Trisfosfato)
P 1
5 P
4 P
Membrana celular
Gq
$PIP_2$
DAG
DAG (diacil-glicerol)
Fosfolipasa C-β
Célula
1
Fosfolipasa A2
$IP_3$
Ácido araquidónico
Depósito de $Ca^{2+}$
2
3
4
Proteína
Eicosanoides
Protein-cinasa C
Calmodulina
$Ca^{2+}$
$Ca^{2+}$
Proteína- P
$H^+$
$Na^+$
cGMP
pH
Respuestas celulares
Neuronas, páncreas exocrino y endocrino, plaquetas, hígado, suprarrenales, leucocitos, células reproductoras, etc.

**C. Tirosincinasas receptoras**


Sustancia ofertada
Receptor para la sustancia ofertada
EEC
Membrana celular
Citosol
Dominio extracelular
Hélice-α transmembrana
Dominio citosólico
Tirosincinasa
1 Monómero inactivo
Por ejemplo, EGF
Unión de la sustancia al receptor
P
P
Autofosforilación
2 Dímero activo
Tyr
OH
ATP
ADP
O
$PO_3^{2-}$
Por ejemplo,
Insu-lina
α
α
β
β
P
Restos fosfotirosinilo
IRS-1
Dominio SH2
3 Unión de las proteínas diana del dominio SH2

p-

**Receptores de sustancias** transmisoras de **la membrana celular** acoplados **a enzimas**

Estos receptores actúan (independientemente de la proteína G) como *enzimas* con sus dominios citosólicos, que se activan cuando la sustancia transmisora se liga al dominio extracelular del receptor. Se distinguen 5 clases:

**1.** Receptores de **la** guanilatociclasa, que sintetizan **cGMP** como segundo mensajero a partir del GTP **y** que, a su vez, activa la proteincinasa **G (PKG).** Ejemplo de este tipo es la atriopeptina.

2. Receptor de la tirosinacinasa (C), fosforila la proteína (del mismo tipo) en los grupos OH de los restos ürosilo. A este grupo pertenecen los receptores de la insulina y numerosos *factores de crecimiento,* como el factor de crecimiento (GF, del inglés *growing factor)* epidérmico, PDGF, N(ervioso)GF, F(ibroblastos)GF, H(epatocito)GF, IGF-I (parecido a la insulina).

La información que aporta el transmisor se transmite al interior de Ia célula (en el caso de EGF u PDGF), por dos receptores unidos (dimerización; C1 => C2) y que se fosforilan en sus dominios citosólicos (autofosforilación; C2). En otros casos, por ejemplo *insulina e IGF-1,* el receptor es un heterote-trámero ($\alpha_2\beta_2$), que fosforila otra proteína *(sustrato del receptor de Ia insulina 1; IRS-1)* después de su propia autofosforilación, que a su vez se encarga de activar determinadas proteínas diana intracelulares que poseen un dominio SH2 (C3).

3. Receptor serina/treonina cinasa, como el *receptor TGF-β,* que funciona igual que el grupo 2, pero su fosforilación no se produce a nivel de la tirosina, sino igual que en las cinasas C en los restos de serina o treonina de la proteína diana.

**4.** Receptores **asociados a** tirosincinasa, aquellos cuyo receptor se une con tirosincinasas no receptoras (proteínas de la/ami/ia Src), que a su vez fosforilan a la proteína diana. En este grupo destacan los *receptores de la* prolactina, *eritropoyetina, STH* y numerosas citocinas.

5. Receptor tirosina-fosfatasa, que elimina el fosfato de los restos de tirosina (p. ej., durante la activación de las células T el receptor CD45).

**Hormonas con receptores** intracelulares

Las hormonas esteroideas (v. 270, recuadros amarillos), el calcitriol y las hormonas tiroideas comparten con otras hormonas la capacidad de producir una respuesta celular *específica,* i pero la cadena de señales que desencadenan es distinta, ya que su elevada liposo/ubi/idad les permite atravesar con facilidad la membra- j na celular.

Las **hormonas** esteroideas se unen a su I célula diana a nivel de la *proteína receptora ci-* | tosólica correspondiente (D). Esta unión determina que las proteínas inhibidoras (las denominadas proteínas del shock térmico, HSP) se suelten del receptor, lo que permite que el *complejo hormona receptor (H-R)* se mueva libremente hacia el núcleo celular *(translocación)* y allí estimule la transcripción de determinados genes (inducción) o la inhiba. Las proteínas cuya síntesis aumenta o disminuye (v. AIP, pág. 182) por este mecanismo son responsables de la respuesta celular (D).

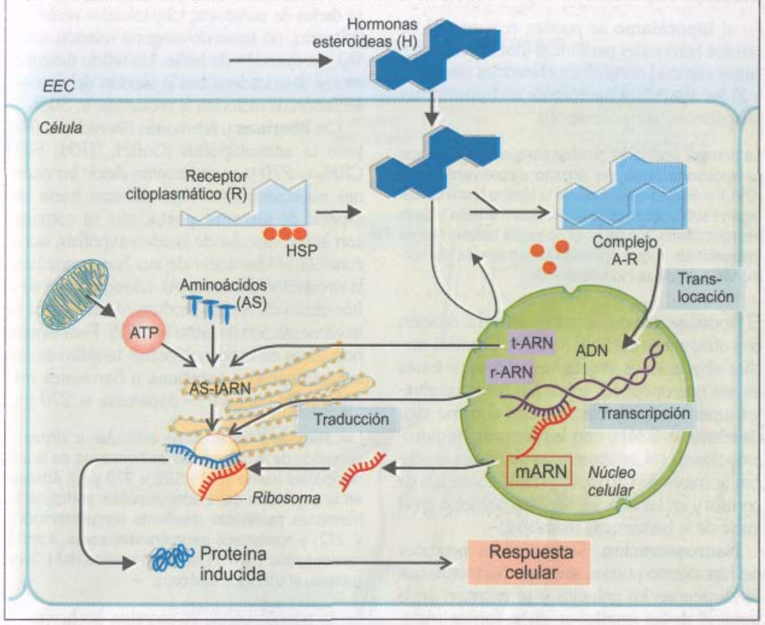
La triyodotironina ($T_3$; v. 286 y s.) y el calcitriol (v. 292) se unen a los receptores correspondientes en el núcleo celular *(receptor nuclear).* Los receptores de ambas hormonas son *factores de transcripción activados por hormonas* e inducen una disminución del calcitriol y de la proteína ligadora del calcio, que participa en la absorción intestinal de $Ca^{2+}$ (v. 262). Existen pruebas recientes de que la función de las hormonas esteroideas y el calcitriol también se puede controlar de *forma no* genómica.

**NO como molécula** transmisora de señales

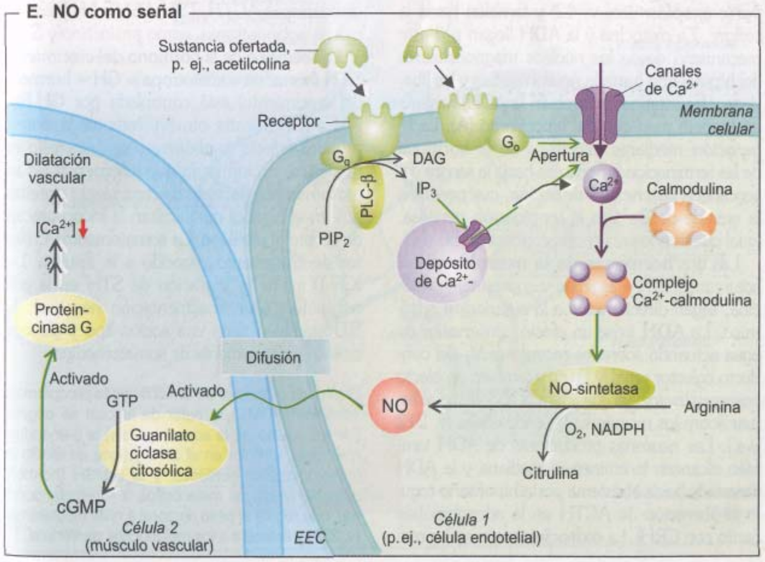
En las neuronas nitrérgicas **y** en endotelio el **NO** (monóxido de carbono) activado por el complejo $Ca^{2+}$-calmodulina libera la sintasa de **NO (NOS)** neuronal o endotelial **(E).** NO tiene una semivida de pocos segundos, pero difunde deprisa hacia las células vecinas (p. ej., desde el endotelio hacia las células musculares de los vasos), donde activa la guanilatociclasa citoplasmática que convierte GTP en cGMP (E). **cGMP** activa como segundo mensajero la proíeincinasa **G (PKG),** que disminuye los niveles de $Ca^{2+}$ por un mecanismo no bien entendido **y** produce una vasodilatación coronaria.

La vasodilatación mediada por cGMP de las arterias peneanas produce Ia erección, que se puede prolongar de forma terapéutica, inhibiendo Ia degradación de cGMP (con el citrato de sildenafilo = Viagra®) por las fosfodiesterasas cGMP específicas de tipo 5.

D. Mecanismos de acción de las hormonas esteroideas


Hormonas
esteroideas (H)
EEC
Célula
Receptor
citoplasmático (R)
HSP
Complejo
A-R
Trans-
locación
Aminoácidos
(AS)
ATP
t-ARN
ADN
r-ARN
AS-tARN
Traducción
Transcripción
mARN
Núcleo
celular
Ribosoma
Proteína
inducida
Respuesta
celular

E. NO como señal


Sustancia ofertada,
p. ej., acetilcolina
Receptor
Canales
de Ca2+
Membrana
celular
Gq
Go
DAG
Apertura
IP3
PLC-β
PIP2
Ca2+
Calmodulina
Dilatación
vascular
[Ca2+]
?
Depósito
de Ca2+-
Complejo
Ca2+-calmodulina
Protein-
cinasa G
Difusión
Activado
GTP
Activado
NO
NO-sintetasa
Arginina
O2, NADPH
Guanilato
ciclasa
citosólica
Citrulina
cGMP
Célula 2
(músculo vascular)
EEC
Célula 1
(p.ej., célula endotelial)

## **Sistema** hipotálamo-hipofisario

En *el* hipotálamo se pueden convertir 1) las señales humorales periféricas (hormonas circulantes como el cortisol) en eferencias nerviosas y 2) las aferencias neuronales en transmisores endocrinos *(neurosecreción).*

*La* primera acción es posible porque el hipotálamo se encuentra cerca del **órgano** circunventricular (OVLT = órgano vasculoso de Ia lámina terminal, del órgano subfbmical, de Ia eminencia mediana y de Ia neurohipófisis), a cuyo nivel no existe barrera hematoencefálica, Io que posibilita Ia entrada de las hormonas peptidicas hidrofilas.

El hipotálamo se encuentra en estrecha relación con otras zonas del SNC (v. 330). Controla muchas regulaciones vegetativas, influye a través de sus neuropéptidos sobre funciones cerebrales superiores y se relaciona con el ritmo *vigilia-sueño* (v. 334) y con los *factores psíquico-emocionales.* Las situaciones de estrés producen (a través de CFlH y ACTH) la liberación de cortisol y en las mujeres también participa en el inicio de la hemorragia menstrual.

**Neurosecreción.** Determinadas neuronas del hipotálamo pueden sintetizar hormonas que se almacenan en granulos y se excretan en la terminal de las neuritas en dicha forma (transporte axoplásmico; v. 42) y también hacia la sangre. La oxitocina y la ADH llegan por este mecanismo desde los núcleos magnocelulares del hipotálamo hasta ¡a neurohipófisis y las liberinas y las estatinas (y también la ADH) hasta la *eminencia mediana* del hipotálamo (A). La liberación mediante exocitosis de la hormona de las terminaciones nerviosas hacia la sangre desencadena potencia/es *de acción,* que permiten la entrada de $Ca^{2+}$ en la terminación nerviosa, igual que con los neurotransmisores (v. 50 y s.).

Las dos **hormonas** de **la** neurohipófisis: adiuretina (ADH = arginina-vasopresina) y oxitocina, llegan directamente a la circulación sisíémíca. La ADH tiene un efecto conservador de agua actuando sobre los receptores \J¡ del conducto colector renal (v. 166) y también un efecto iwsoconsf rictor, ya que libera la endotelina al actuar sobre ios receptores $V_1$ endoteliales (v. 212 y s.). Las neuronas productoras de ADH también alcanzan la eminencia mediana y la ADH secretada hacia el sistema porta hipofisario regula la liberación de ACTH en la adenohipófisis (junto con CRH). La oxitocina actúa en las mujeres estimulando el parto (v. 304; el nombre se deriva de ωκυτοκος [oky-tokos] = acelerador del parto, no teniendo ninguna relación con el $O_2$) y la *eyección de leche.* Un reflejo neurohormonal desencadena tras la succión del pezón la secreción de oxitocina (y prolactina; v. 303).

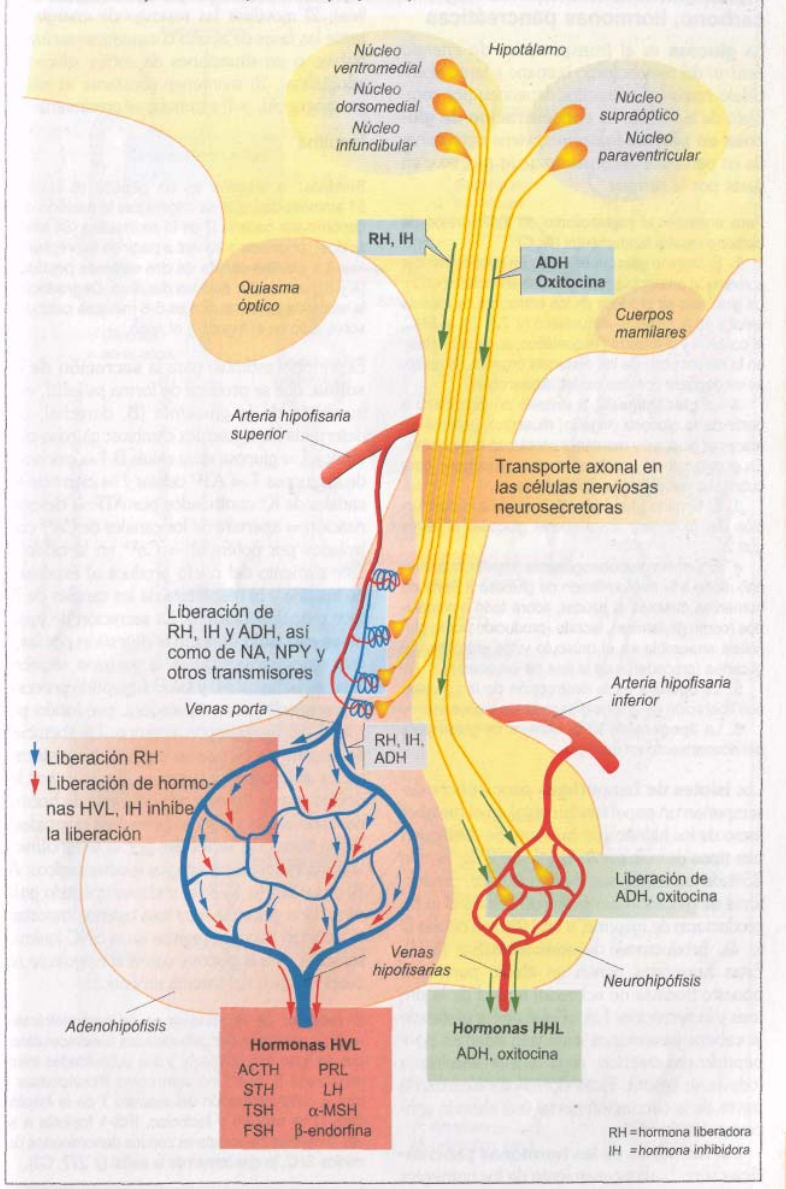
Las liberinas u hormonas liberadoras **(RH)** para la adenohipófisis (GnRH. TRH. **SRH,** CRH; v. 270 **y** s.) se secretan desde las neuronas neurosecretoras hipotalámicas hacia una especie de sistema porta, que se comunica con la red vascular de la adenohipófisis. donde controla la liberación ***de*** sus hormonas hacia la circulación sistémica (A). La regulación *de* Ia liberación de *RH* se produce mediante una retroalimentación negativa (v. 272). Para algunas hormonas de la adenohipófisis también existen las denominadas estatinas u hormonas inhibidoras **IH** (SIH, PIH = dopamina; v. 270 **y** s.).

Las liberinas y las estatinas estimulan o inhiben Ia secreción de Ia mayoría de las hormonas de Ia adenohipófisis (como TRH y SIH; v. 270 y s.). Además, en Ia regulación de Ia adenohipóflsls participan las hormonas periféricas (mediante retroallmentaclon; v. 272) y numerosos neurotransmisores, como el neuropéptido Y (NPY), Ia noradrenalina (NA), Ia dopamina, el VIP y los opiáceos.

En la adenohipófisis se secretan las hormonas glandotropas ACTH, TSH, FSH y LH y las hormonas aglandotropas, como prolactina y STH. La secreción de la hormona del crecimiento STH (hormona somatotropa = GH = hormona del crecimiento) está controlada por GH-RH, SIH e IGF-I (entre otras) y estimula la síntesis proteica *(efecto anabólico)* y el desarrollo esquelético, acción en la que intervienen las somafomedinas (factores de crecimiento sintetizados en el hígado) que facilitan la incorporación de sulfato al cartílago. La somatomedina C (factor de crecimiento parecido a la insulina 1 = IGF-I) inhibe la liberación de STH en la adenohipófisis (= retroalimentación negativa). La STH también tiene una acción lipo y glucogenolítica independiente de somatomedina.

El péptido precursor de Ia ACTH es Ia *proopiomelanocortina* **(POMC),** a partir de Ia cual se originan (dentro o fuera de la adenohipofisls) Ia β-endorfina, que inhibe el dolor en el SNC y tiene un efecto in-munomodulador periférico, y Ia α-MSH (hormona estimulante de los melanocitos α = α-melanocorti-na), que regula el peso corporal a nivel hipotalámico (v. 230) y estimula a los melanocitos periféricos.

### A. Sistema hipotálamo-hipofisario (esquema)


Núcleo ventromedial
Núcleo dorsomedial
Núcleo infundibular
Hipotálamo
Núcleo supraóptico
Núcleo paraventricular
RH, IH
ADH
Oxitocina
Quiasma óptico
Cuerpos mamilares
Arteria hipofisaria superior
Transporte axonal en las células nerviosas neurosecretoras
Liberación de RH, IH y ADH, así como de NA, NPY y otros transmisores
Venas porta
Arteria hipofisaria inferior
RH, IH, ADH
Liberación RH
Liberación de hormonas HVL, IH inhibe la liberación
Liberación de ADH, oxitocina
Venas hipofisarias
Neurohipófisis
Adenohipófisis
Hormonas HVL
ACTH
STH
TSH
FSH
PRL
LH
α-MSH
β-endorfina
Hormonas HHL
ADH, oxitocina
RH = hormona liberadora
IH = hormona inhibidora

## Metabolismo de los hidratos de carbono, hormonas pancreáticas

La **glucosa** *es el transportador de energía central* del metabolismo humano y tanto el encéfalo como los eritrocitos dependen por completo de la misma. La concentración de **glucosa** en **plasma** *(glucemia) viene* determinada en parte por el consumo *de Ia misma y* en parte por la síntesis.

Para entender el metabolismo de los hidratos de carbono resulta fundamental (A, C):

1. El término glucólisis refleja en sentido estricto conversión anaerobia de Ia glucosa en lactato (v. 72). La glucólisis se produce en los eritrocitos, Ia médula renal y en el músculo esquelético (v. 72). En el SNC, el corazón y el músculo esquelético, aunque también en Ia mayor parte de los restantes órganos, Ia glucosa se degrada por vías oxidativas aerobias.
2. La glucogénesis, o síntesis de glucógeno a partir de Ia glucosa (hígado, músculo), permite al macenar glucosa y mantener constante Ia glucemia. En el músculo se puede almacenar glucógeno para cubrir sus necesidades energéticas.
3. El término glucogenólisis alude a Ia destrucción del glucógeno para liberar glucosa, al revés que 2.
4. El término gluconeogénesis (hígado, suprarrenal) alude a Ia neoformación de glucosa a partir de nutrientes distintos al azúcar, sobre todo aminoácidos (como glutamina), lactato (producido por Ia glucólisis anaerobia en el músculo y los eritrocitos) y glicerina (procedente de Ia lisis de las grasas).
5. La lipólisis es Ia destrucción de las grasas, con liberación de ácidos grasos libres y glicerina.
6. La Hpogénesis es Ia síntesis de grasa para almacenamiento en depósito.

Los islotes de Langerhans pancreáticos desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se distinguen tres tipos de células: $A_1ByD$ (v. 273, B). Un 25% de las células son de tipo A (o a), productoras de glucagón; un 60% son células B (o β), productoras de *insulina,* y un 10% son células D (o δ), productoras de somatostatina *(SIH).* Estas hormonas tienen un efecto paracrino opuesto (todavía no aclarado) a nivel *de* la síntesis y la secreción. Las células de los islotes de la cabeza pancreática sintetizan además po/i-pépíido *pancreático,* cuya función fisiológica todavía se ignora. Estas hormonas alcanzan a través de la circulación portal una elevada concentración hepática.

Las funciones de **las** hormonas pancreáticas son: 1) almacenamiento de los nutrientes ingeridos en forma de glucógeno y grasa (insulina); 2) movilizar las reservas de energía durante las fases de ayuno o cuando se realiza un trabajo o en situaciones de estrés (glucagón, adrenalina); 3) mantener constante el azúcar en sangre (A), y 4) estimular el crecimiento.

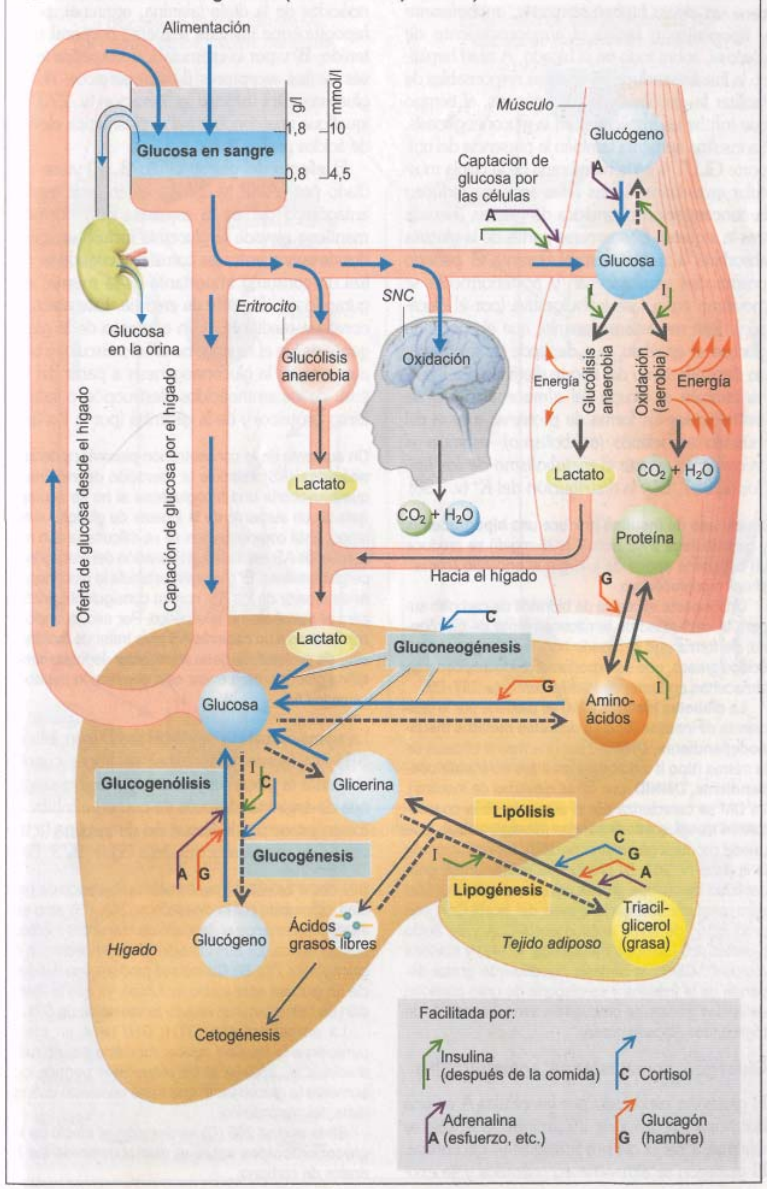
### Insulina

Síntesis: Ia insulina es un *péptido* (6 kDa) de 51 aminoácidos, que se origina tras la escisión de Ia denominada cadena C de Ia *proinsulina* (84 aminoácidos), originada a su vez a partir de Ia *preproinsu-lina.* La insulina consta de dos cadenas peptídicas (Ay B), unidas por enlaces disulfuro. Degradación: Ia semivida de Ia insulina es 5-8 min y se cataboliza sobre todo en el hígado y el riñon.

El principal estímulo para la secreción de insulina, que se produce de forma *pulsátil, es* el aumento *de Ia glucemia* (B, derecha), que determina los siguientes cambios: glucosa plasmática T => glucosa en la célula BT=;. oxidación de la glucosa T => ATP celular T => cierre de los canales de $K^+$ controlados por ATP => despolarización => apertura de los canales de $Ca^{2+}$ controlados por potencial => $Ca^{2+}$ en la célula T. Este aumento del calcio produce a) exocitosis de insulina y b) reapertura de los canales de $K^+$ (por retroalimentación). La secreción de insulina se estimula durante *Ia digestión* por las fibras colinérgicas ragales, la gostrina, la *secretina, el GlP* (v. 234) y GLP-I (péptido parecido al glucagón = enteroglucagón), producido por rotura del proglucagón entérico. La liberación de insulina también se ve facilitada por determinados aminoácidos (arginina, leucina), por los ácidos grasos (¡fares y por una serie de hormonas hipofisarias y algunas hormonas esteroideas. Dicha liberación se inhibe por la *adrenalina* y la noradrena/ina (receptores a-adrenérgicos; A, B) y por SIH (v. 273, B) y el neuropéptido galaniña. Una glucemia muy baja (ayuno, importante esfuerzo físico) se registra en el SNC (quimiosensores para la glucosa) con la consiguiente activación refleja del sistema simpático.

El receptor de Ia insulina es un heterotetrámero (($X_2P_2$) y consta de dos subunidades α extracelulares, que se ligan a Ia hormona, y dos subunidades transmembrana β, que funcionan como *timsincinasas* y tras Ia autofosforilación del *sustrato 1 de Ia insulina* (IRS-1) se asocian y fosforilan. IRS-1 fosforila a su vez proteínas intracelulares con los denominados dominios SH2, Io que transmite Ia señal (v. 277, C3).

A. Metabolismo de la glucosa (resumen simplificado)


Alimentación
g/l
mmol/l
1,8
10
Glucosa en sangre
0,8
4,5
Glucosa en la orina
Oferta de glucosa desde el hígado
Captación de glucosa por el hígado
Eritrocito
Glucólisis anaerobia
Lactato
SNC
Oxidación
CO₂ + H₂O
Músculo
Captacion de glucosa por las células
A
I
Glucógeno
A
I
Glucosa
I
I
Energía
Glucólisis anaerobia
Oxidación (aerobia)
Energía
Lactato
CO₂ + H₂O
Proteína
Hacia el hígado
G
C
Lactato
Gluconeogénesis
G
I
Glucosa
Amino-ácidos
I
C
Glucogenólisis
Glicerina
Lipólisis
A
G
Glucogénesis
I
C
G
A
Lipogénesis
Triacil-glicerol (grasa)
Tejido adiposo
Hígado
Glucógeno
Ácidos grasos libres
Cetogénesis
Facilitada por:
I Insulina (después de la comida)
C Cortisol
A Adrenalina (esfuerzo, etc.)
G Glucagón (hambre)

**Efectos de la** insulina (A, **B,** C). La insulina tiene un efecto *hipoglucemiante, anabolizante* y lipogénico y facilita el almacenamiento de *glucosa,* sobre todo en el hígado. A nivel hepático la insulina induce las enzimas responsables de facilitar la glucólisis y la glucogénesis, al tiempo que *inhibe* las implicadas en la gluconeogénesis. La insulina aumenta también la presencia del uniporte GLUT-4 en la membrana de la célula muscular esquelética. Todas estas acciones reducen la concentración plasmática de glucosa (elevada tras la ingesta). Dos terceras partes de la glucosa absorbida a nivel intestinal durante el período posprandial se almacenan y posteriormente se movilizan en la fase interdigestiva (por el glucagón). Este mecanismo permite que el aporte de glucosa al encéfalo, que depende de la misma, no dependa tanto del aporte dietético. La insulina también se ocupa del almacenamiento de aminoácidos en forma de proteínas a nivel del músculo esquelético (anabolismo,), estimula el *crecimiento,* afecta el metabolismo de los *lípidos* (v. 257, D) y la distribución del $K^+$ (v. 180).

Un **exceso de insulina** produce una hipoglucemia y cuando llega a <2 mmol/l (<35 mg/dl) se produce un deficiente aporte de energía al encéfalo *(coma): shock hipoglucémico.*

Una ingesta excesiva de hidratos de carbono supera la capacidad de almacenamiento de glucógeno, de forma que el hígado convierte la glucosa en ácidos grasos, que se exportan al tejido adiposo y se almacenan en forma de *triacilglicerina* (v. 257, D).

**La diabetes mellitus** (DM) se produce por la deficiencia de insulina **(tipo I** o **diabetes mellitus** insuli**nodependiente, DMID) o** por una menor eficacia de la misma **(tipo II** o **diabetes mellitus no insulinodependiente, DMNID,** con cifras elevadas de insulina). La DM se caracteriza por el aumento de la concentración de glucosa en sangre *(hiperglucemia),* que puede producir *glucosuria* (v. 158). La inhibición de la lipólisis (v. 257, D) produce la liberación de gran cantidad de *ácidos grasos,* que se pueden utilizar para producir energía a través del acetil-CoA con producción de ácido acético acetil-CoA y de ácido β-oxibutírico *(acidosis metabólica;* v. 142) y acetona *(cetosis).* Como la síntesis hepática de grasa depende de la insulina y se dispone de gran cantidad de ácidos grasos, se produce un almacenamiento de triglicéridos *(hígado graso).*

## Glucagón, somatostatina, somatotropina

El glucagón producido por las células A es una hormona peptidica de 29 aminoácidos, que se sintetiza a partir del proglucagón (= glicentina). El glucagón se almacena en granulos y se *exocitan.* La secreción se *estimula* por los aminoácidos de la dieta (alanina, arginina), por la hipoglucemia (ayunas, esfuerzo corporal mantenido; B) y por la estimulación simpática (a través de los receptores $\beta_2$ adrenérgicos; A). La glucosa y SIH inhiben la liberación (v. 273, B), igual que una concentración plasmática elevada de ácidos grasos libres.

El efecto del glucagón (A, **B,** C) viene mediado por cAMP (v. 274) y es en gran medida antagónico del de la insulina. Esta hormona mantiene elevada la glucemia incluso en períodos de ayuno entre las comidas y cuando se realiza un consumo importante de la misma, asegurando así el aporte de energía. Este efecto se consigue mediante a) un aumento de la glucogenólisis (en el hígado, no en el músculo) y b) un aumento de la gluconeogénesis a partir del lactato, de los aminoácidos (destrucción o catabolismo proteico) y de la glicerina (por la lipólisis).

Un aumento de la concentración plasmática de **aminoácidos** (AS) estimula la liberación de insulina, lo que provocaría una *hipoglucemia* si no se acompañara de un aumento de la ingesta de glucosa simultáneo. Esta compensación se ve dificultada aún más porque los AS estimulan la liberación del glucagón hiperglucemiante. El glucagón estimula la gluconeogénesis a partir de los AS, con su consiguiente pérdida para el *metabolismo energético.* Por eso, cuando se administran a un paciente AS para tratar de facilitar la síntesis proteica, se debe administrar de *forma simultánea glucosa, para* evitar esta conversión metabólica de los AS.

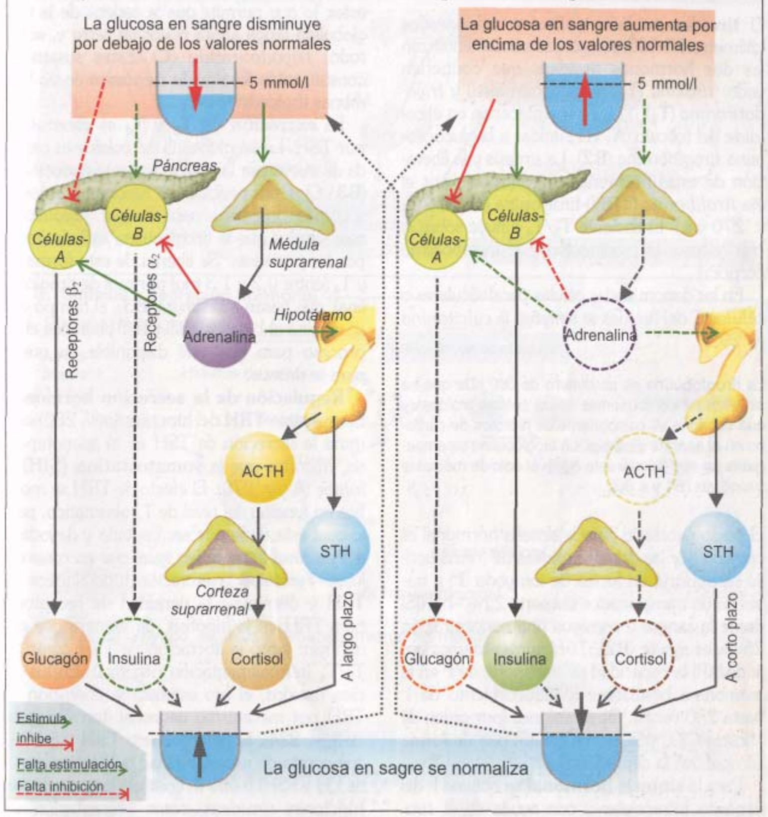
La somatostatina de las células D (con 14 AS: SIH-14) (como la insulina) se libera cuando aumenta la glucemia y la concentración sanguínea de arginina (después de comer) e inhibe de forma paracrina la liberación de insulina (a través de un receptor acoplado a $G_i$) (v. 273, B)

SIH inhibe de esta forma no sólo la liberación de gastrina estimulada por la digestión (v. 243, 63), sino que también interrumpe el depósito de nutrientes mediado por la insulina. La SIH también inhibe la secreción de glucagón (v. 273, B). Cuando se produce una deficiencia de glucosa este efecto se inhibe, ya que la liberación de catecolaminas *reduce* la liberación de SIH.

**La somatotropina (STH, GH)** tiene un efecto parecido a la insulina agudo, mediado por somatomedinas (v. 280). A largo plazo STH permite que aumente la glucemia, lo que tiene un efecto estimulante del crecimiento.

En la página 296 (C) se describe el efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

## B. Regulación hormonal de la concentración de glucosa en sangre



## C. Efectos de las hormonas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas

| Hormona<br>Función | Insulina<br>Saciado ← Tampón | Glucagón<br>→ Hambriento | Adrenalina<br>Alarma, trabajo | Cortisol<br>Preparación |
|---|---|---|---|---|
| **Glucosa** | | | | |
| Captación celular | + Músculo, tejido adiposo | | + Músculo | − Músculo, tejido adiposo |
| Glucólisis | + | − | + | − |
| Gluconeogénesis (hígado) | − | + | + | + |
| **Glucógeno**<br>Síntesis ← → Degradación | Hígado, músculo<br>← | Hígado<br>→ | Hígado, músculo<br>→ | Hígado<br>← |
| **Grasa**<br>Síntesis ← → Degradación | Hígado, tejido adiposo<br>← | Tejido adiposo<br>→ | Tejido adiposo<br>→ | Tejido adiposo<br>→ |

## Hormonas tiroideas

El tiroides contiene *folículos* redondeados (diámetro 50-500 μιη), cuyas células sintetizan las dos hormonas tiroideas que contienen yodo: *tiroxina* ($T_4$, tetrayodotironina) y *triyodotironina* ($T_3$). $T_3$ y $T_4$ se almacenan en el coloide del folículo (A, Bl) unidas a la glucoproteína tirog/obu/ina (B2). La síntesis y la liberación de estas hormonas es controlada por el eje *tíroliberina* (TRH)-tirotropina (TSH) (A y v. 270 y s.). El cociente $T_3A_4$ influye sobre el crecimiento, la maduración y el metabolismo corporal.

En las denominadas células parafoliculares o *células C* del tiroides se sintetiza la ca/citonina (v. 292).

La tiroglobulina es un dímero de 660 kDa que se sintetiza en los ribosomas de las células tiroideas y que contiene su componente de hidratos de carbono en el aparato de Golgi. La tiroglobulina se empaqueta en vesículas y sale hacia el coloide mediante *exocitosis* (B1 y v. 30).

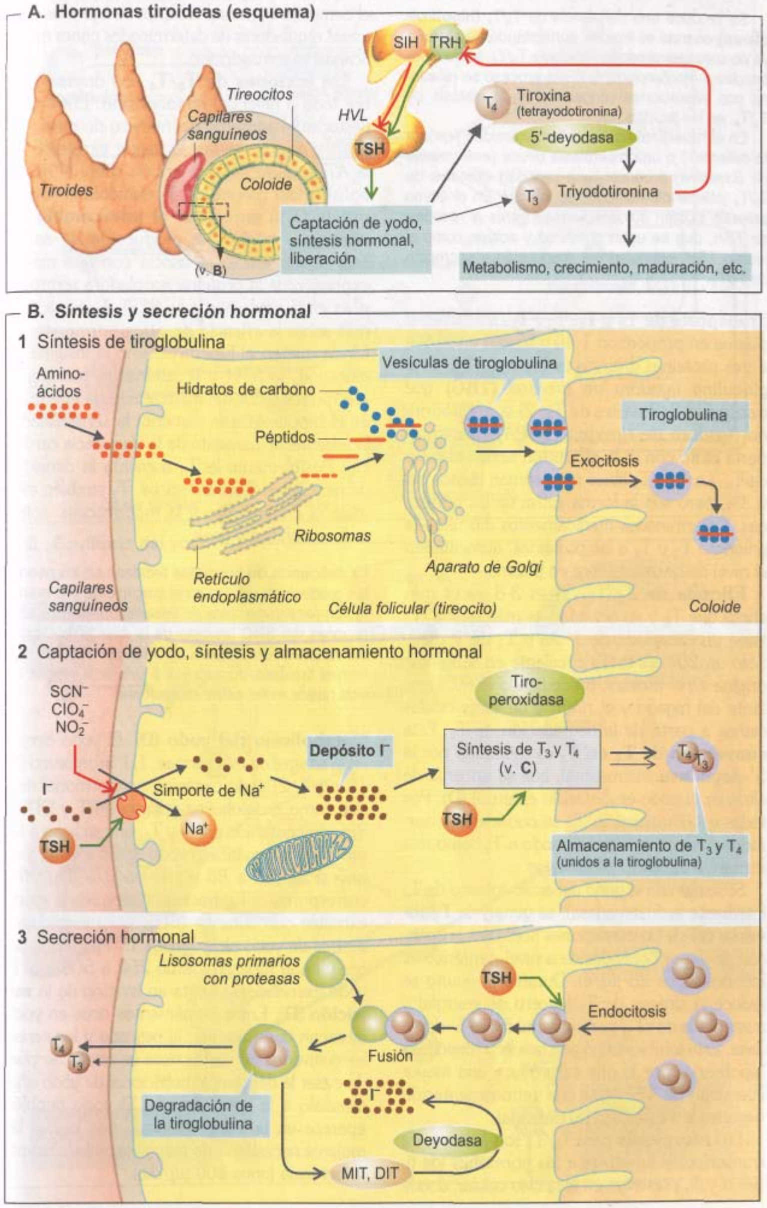
El yodo necesario para la síntesis hormonal es captado por las células tiroideas de forma actiua-secundaria en forma de ion yodo (I") a través de un transportador simporte 2 $Na^+$-I" (NIS) desde la sangre y consigue una concentración 25 veces mayor (B2). TSH *aumenta* (mediante cAMP) la capacidad de transporte de I" en la membrana basolateral (enriquecimiento de I" hasta 250 veces). Otros aniones (por orden de eficacia $ClO_4$", SCN~, $NO_2$I *inhiben* de forma competitiva la captación del I~.

Para la síntesis hormonal se obtiene I" del depósito intracelular y con ayuda de la í/ro-peroxidasa (TPO) de las microvellosidades de la membrana celular próxima al coloide se oxida a 1° elemental (¿o a ion yoduro $I^+$?), que reacciona con ayuda de la misma enzima con 20 de los 144 restos tirosilo de la tiroglobulina (C). En esta reacción el anillo fenol de los restos tirosilo se yoda en la posición 3 o 5, de forma que la cadena proteica sólo contiene restos *di-yodotirosilo (DIT)* o monoyodoíirosí/o *(MIT)*. Estos pasos de la síntesis son estimulados por la TSH (a través de $IP_3$), mientras que el tioura-cilo, el tiocianato, el glutatión y otras sustancias reductoras los *inhiben.* La estructura de la tiroglobulina permite que los restos tirosilo todavía presentes en el coloide reaccionen entre ellos, de forma que el anillo fenol de DIT (o MIT) se una a otro DIT mediante un enlace éster, lo que permite que la cadena de la tiroglobulina tenga ahora restos de tetra y, sobre todo, triyodoíironiío (C). Estas sustancias constituyen la **forma de** depósito de **las** hormonas tiroideas $T_3$ **y** $T_4$.

La excreción de $T_3$ y $T_4$ es *estimulada por TSH.* La tiroglobulina del coloide es captada de nuevo por la célula mediante endocitosis (B3, C). Estas vesículas se fusionan con los Iisosomas primarios para formar *fagolisosomas,* en los que la tiroglobulina es hidrolizada por las proteasas. Se liberan de esta forma $T_3$ y $T_4$ (entre 0,2 y 1-3 mol por mol de tiroglobulina), que pasan a la sangre (B3), al tiempo que se elimina el I" de los MIT y DIT liberados en el proceso para que esté disponible de nuevo para la síntesis.

Regulación de **la** secreción hormonal. **El** tripéptido TRH del hipotálamo (v. 280) estimula la secreción de TSH en la adenohipófisis, mientras que la somatostatina **(SIH)** la *inhibe* (A y v. 270). El efecto de TRH se modifica en función del nivel de $T_4$ plasmático, para lo cual ésta tiene que ser captada y deyodada a $T_3$ a nivel intracelular, igual que en otras células. $T_3$ inhibe la secreción hipotalámica de TRH y disminuye la densidad de receptores para TRH en la hipófisis, de manera que disminuyen tanto la liberación de TSH como de $T_3/T_4$ (retroalimentación negativa). En los recién nacidos, el frío estimula la liberación de TRH por mecanismo neuronal (termorregulación; v. 224). El heterodímero TSH (26 kDa), que consta de una subunidad α (idéntica que la de LH y FSH) y otra β, controla las *principales funciones tiroideas,* como la captación del yodo y la síntesis y liberación de $T_3$ y $T_4$ (A-C), así como la circulación y el desarrollo de la glándula.

El **bocio** es un *aumento difuso o localizado de tamaño del tiroides*. Las formas difusas de bocio se pueden relacionar con una *deficiencia de yodo* y tienen como consecuencia Ia falta de $T_3TT_4$ con aumento de Ia secreción de TSH. La elevación crónica de los niveles de TSH determina el bocio, ya que aumenta el número de células foliculares *(bocio hiperplásico),* al tiempo que aumenta Ia síntesis de $T_3TT_4$, normalizando su concentración en sangre *(bocio eutiroideo).* El bocio puede persistir aunque se elimine Ia causa del mismo (deficiencia de yodo).


A. Hormonas tiroideas (esquema)
SIH
TRH
HVL
TSH
Tireocitos
Capilares sanguíneos
Coloide
Tiroides
(v. B)
$T_4$ Tiroxina (tetrayodotironina)
5'-deyodasa
$T_3$ Triyodotironina
Captación de yodo, síntesis hormonal, liberación
Metabolismo, crecimiento, maduración, etc.
B. Síntesis y secreción hormonal
1 Síntesis de tiroglobulina
Aminoácidos
Hidratos de carbono
Péptidos
Vesículas de tiroglobulina
Tiroglobulina
Exocitosis
Ribosomas
Aparato de Golgi
Retículo endoplasmático
Capilares sanguíneos
Célula folicular (tireocito)
Coloide
2 Captación de yodo, síntesis y almacenamiento hormonal
$SCN^-$
$ClO_4^-$
$NO_2^-$
$I^-$
TSH
Simporte de $Na^+$
$Na^+$
Depósito $I^-$
Tiroperoxidasa
Síntesis de $T_3$ y $T_4$ (v. C)
TSH
$T_4$ $T_3$
Almacenamiento de $T_3$ y $T_4$ (unidos a la tiroglobulina)
3 Secreción hormonal
Lisosomas primarios con proteasas
TSH
Endocitosis
Fusión
$T_4$
$T_3$
Degradación de la tiroglobulina
$I^-$
Deyodasa
MIT, DIT

Se produce una deficiencia de $T_3/T_4$ (hipotiroi**dismo)** cuando el tiroides aumentando de tamaño ya no consigue producir suficiente $T_3/T_4$: bocio *hipo-tiroideo o hipofuncionante.* Este proceso se relaciona con alteraciones congénitas en Ia síntesis de $T_3/T_4$, en las tiroiditis, etc.

En el hipertiroidismo un tumor tiroideo *(«nodulo caliente»)* o una hiperplasia difusa *(enfermedad de Basedow)* producen una cantidad excesiva de $T_3/T$, independientemente de Ia TSH. En el último proceso existen *autoanticuerpos frente al receptor de TSH,* que se unen al mismo y actúan como si fueran TSH estimulado Ia producción y secreción de $T_3/T_4$.

Transporte de $T_3$ y $T_4$. $T_3$ y $T_4$ circulan *en el* plasma en proporción 1:40 y ligadas *en* >99% a tres proteínas distintas (sobre todo $T_4$): 1) la *globulina ligadora de tiroxina* (TBG) que transporta 2/3 partes de $T_4$; 2) la *prealbúmina ligadora de tiroxina* (TBPA) que transporta junto con 3) la *albúmina sérica el* resto de $T_4$. La $T_3$ y $T_4$ libres representan menos del 0,3%, pero son la forma activa de las hormonas. Determinados medicamentos dificultan la unión de $T_3$ y $T_4$ a las proteínas, aumentando el nivel de hormona libre en plasma.

Eficacia de $T_3/T_4$. $T_3$ es 3-8 veces más eficaz que $T_4$ y su actividad es más rápida ($T_3$ tiene una semivida de 1 día y $T_4$ de 7 días). Sólo un 20% de la $T_3$ circulante en sangre se origina en el tiroides, procediendo el 80% restante del hígado y el riñon y de otras células dianas a partir de la degradación de $T_4$. Esta conversión de $T_4$ en $T_3$ es catalizada por la 5'-deyodasa microsomal, que se encarga de eliminar el yodo en 5' (anillo externo) (D). Por todas estas razones la $T_3$ se considera la hormona más eficaz, considerando a $T_4$ como una forma de depósito plasmático.

Si se elimina el yodo del anillo interno de $T_4$ (mediante la 5'-deyodasa), se genera la $T_3$ inversa ($rT_3$). En condiciones normales la cantidad de $T_3$ y $rT_3$ producida a nivel periférico es idéntica (unos 25 µg/d). Durante el ayuno se reduce la síntesis de $T_3$ (ahorro de energía) y aumenta la de $rT_3$, porque se inhibe la 5'-deyodasa. Esta inhibición no afecta a la 5'-deyodasa hipofisaria, por Io que se produce una mayor liberación de TSH por una retroalimentación negativa (en este caso no deseada).

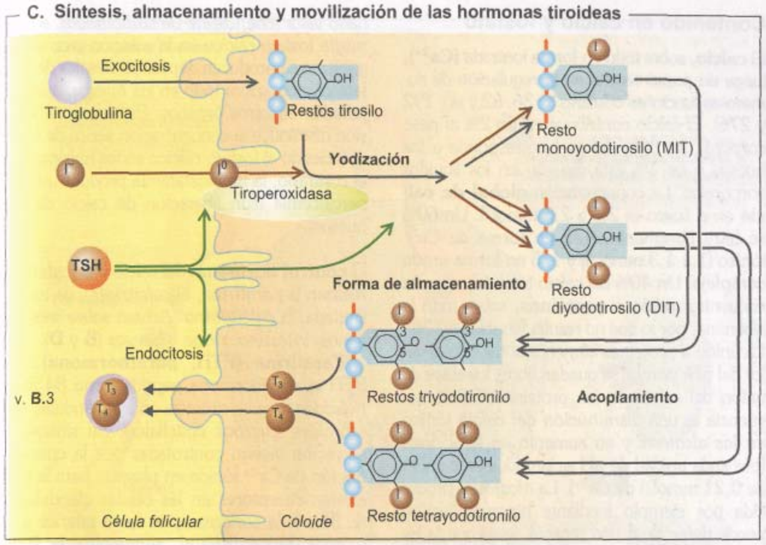
Los receptores para $T_3A_4$ son *factores de transcripción sensibles a las hormonas* (de tipos α y β), presentes en el núcleo celular, donde el complejo hormona-receptor se liga a las proteínas reguladoras de determinados genes modificando su transcripción.

Las acciones de $T_3/T_4$ son diversas, so-j bre todo a nivel del metabolismo. Entre ellas destacan el aumento del número de mitocondrias y de sus crestas, la mayor expresión de Ia ATPasa $Na^+/K^+$ y la acción sobre el metabolismo del colesterol. $T_3$ aumenta el consumo *de $O_2$* al aumentar el intercambio de energía y también la producción de calor. Este último efecto se asocia con una mayor expresión de la proteína acopladora *termogenina* en la grasa parda (v. 222). $T_3$ actúa además sobre la *eficacia de otras hormonas,* de forma que en el hipertiroidismo la insulina, el glucagón, la STH y la adrenalina pierden su efecto facilitador del intercambio de energía y en el hipotiroidismo aumenta la sensibilidad a la adrenalina (aumento de la frecuencia cardíaca). Posiblemente la $T_3$ aumenta la densidad de receptores β-adrenérgicos. $T_3$ también estimula el *crecimiento* y la maduración, sobre todo encefálica y ósea.

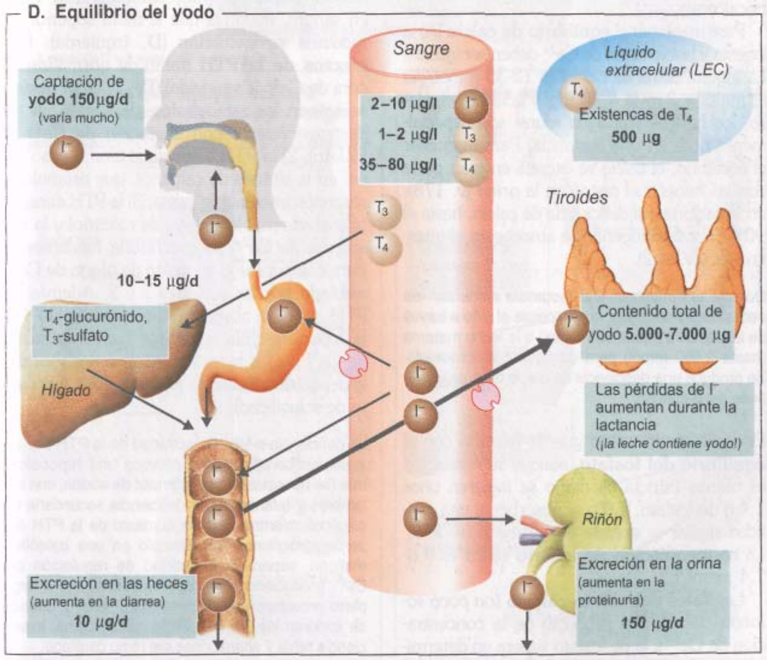
la deficiencia de hormonas tiroideas en los neonatos produce un retraso en el crecimiento y Ia maduración *(enanismo, falta de desarrollo sexual)* y alteraciones del SNC *(defecto de Ia inteligencia, crisis convulsivas):* cretinismo. La administración de hormonas tiroideas durante los 6 primeros meses de vida puede evitar estas alteraciones.

Metabolismo del yodo (D). El yodo circula en Ia sangre de tres formas: 1) I~ inorgánico (2-10 µg/l); 2) yodo orgánico no hormonal (trazas) como tiroglobulina yodada, MIT y DIT, y 3) yodo contenido en $T_3$ y $T_4$, que se ligan a las proteínas plasmáticas: «yodo ligado a las proteínas» (PBI) (35 a 80 µg de yodo/1). Un 90% corresponde a $T_4$, fracción denominada «yodo extraíble con butanol» (BEl). Las *necesidades diarias de* yodo alcanzan los 150 µg (en la fiebre y en el hipertiroidismo 250 a 500 µ§). El yodo excretado se ajusta en función de la nutrición (D). Entre los alimentos ricos en yodo destacan la sal marina, el pescado y los cereales cultivados en suelos ricos en yodo. Se puede evitar la deficiencia nutricional de yodo añadiéndolo a la sal *de mesa.* El yodo también aparece en la leche materna, por lo que las mujeres necesitan una mayor cantidad durante la lactancia (unos 200 µg/día).

**C. Síntesis, almacenamiento y movilización de las hormonas tiroideas**


Exocitosis
Tiroglobulina
Restos tirosilo
OH
I⁻
I⁰
Tiroperoxidasa
Yodización
Resto monoyodotirosilo (MIT)
TSH
Forma de almacenamiento
Resto diyodotirosilo (DIT)
Endocitosis
3
5
3'
5'
O
v. B.3
T3
T4
Restos triyodotironilo
Acoplamiento
Resto tetrayodotironilo
Célula folicular
Coloide

**D. Equilibrio del yodo**


Captación de yodo 150µg/d
(varía mucho)
I⁻
Sangre
2–10 µg/l
1–2 µg/l
35–80 µg/l
T3
T4
Líquido extracelular (LEC)
Existencas de T4
500 µg
Tiroides
10–15 µg/d
T4-glucurónido, T3-sulfato
Hígado
Contenido total de yodo 5.000-7.000 µg
Las pérdidas de I⁻ aumentan durante la lactancia
(¡la leche contiene yodo!)
Riñón
Excreción en las heces
(aumenta en la diarrea)
10 µg/d
Excreción en la orina
(aumenta en la proteinuria)
150 µg/d

## Contenido en calcio y fosfato

El calcio, sobre todo en forma ionizada **($Ca^{2+}$),** juega un papel central en la regulación de numerosas funciones celulares (v. 36, **62 y** ss., 192 **y** 276). **El** calcio contribuye en un 2% al peso corporal, un **99%** del cual corresponde a los huesos **y** un 1% está disuelto en los líquidos corporales. La concentración **global** de **calcio** en el suero es 2,1 a 2,6 mmol/1. Un 60% se filtra libremente, 4/5 en forma de $Ca^{2+}$ iónico (1,1-1,3 mmol/1) y 1/5 en forma unida *compleja.* Un 40% del calcio total del suero se encuentra unido **a proteínas,** sobre todo la albúmina, por lo que no resulta filtrable (v. 178). La unión a proteínas aumenta al hacerlo el valor del pH, porque se quedan libres los sitios de unión del calcio en las proteínas. La consecuencia es una disminución *del calcio iónico en las alcalosis* y un aumento en la acidosis (por cada unidad de pH se produce un cambio de 0,21 mmol/1 de $Ca^{2+}$). La *alcalosis,* producida por ejemplo mediante hiperventilación, puede determinar una retan íα, igual que la hipocalcemia.

Para mantener el equilibrio de calcio (A) la ingesta y la excreción de $Ca^{2+}$ deben ser ¡guales. La ingesta diaria de calcio es 12-35 mmol/día (1 mmol = 2 mvla = 40 mg) y la leche, el queso, los huevos y el agua «dura» son especialmente ricos en esta sustancia. Para mantener el equilibrio, el calcio se excreta en gran parte con las heces y el resto con la orina (v. 178); en situaciones de deficiencia de calcio, hasta el 90% del calcio ingerido se absorbe en el intestino (A y v. 262).

Durante el **embarazo y Ia lactancia** aumentan las necesidades de calcio, que necesita el niño a través de Ia placenta (hasta 625 mmol) o Ia leche materna (hasta 2.000 mmol) para configurar su esqueleto. Se produce una *deficiencia de calcio* durante y después del embarazo.

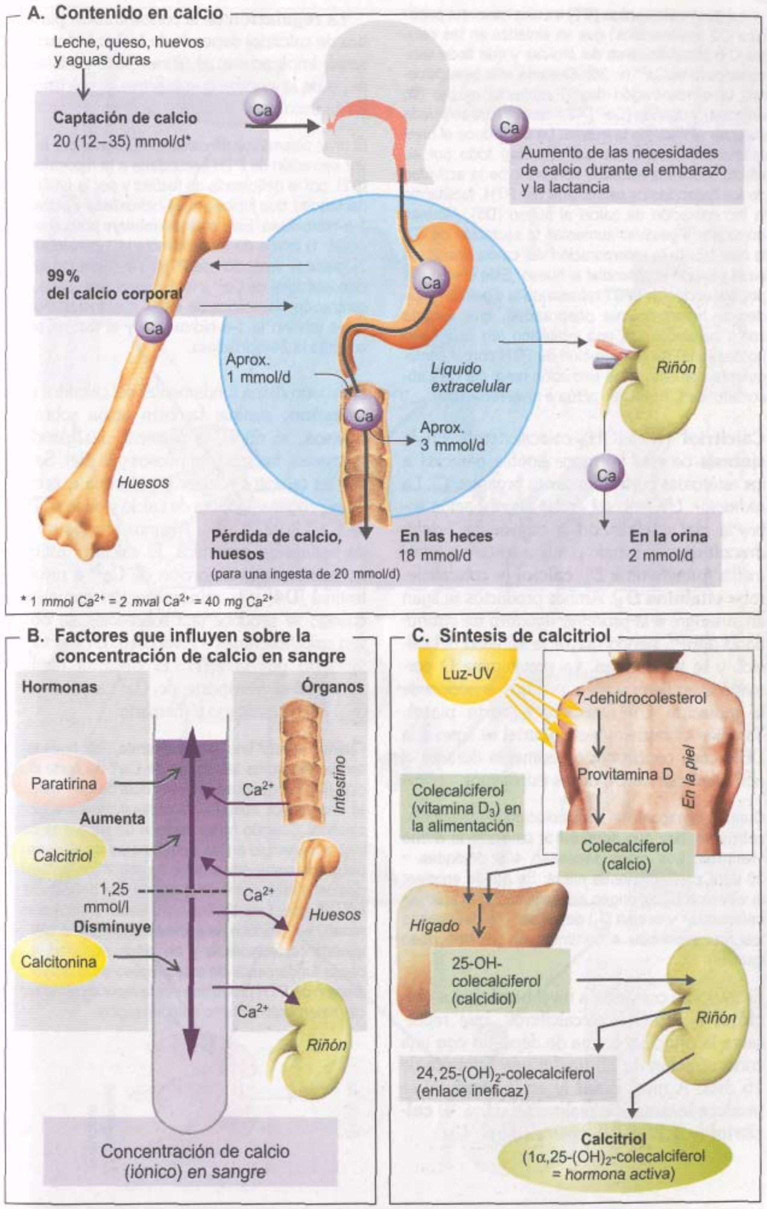
El equilibrio del calcio guarda relación con el equilibrio del fosfato, aunque su regulación es menos estricta. **A** diario se ingieren unos 1,4 **g** de fosfato, 0,9 **g** se absorben **y** una cantidad similar se excreta por vía renal (v. 178). La concentración **de** fosfato sérica es 0,8-1,4 mmol/1.

Las **sales** de fosfato calcico son poco solubles. Cuando el producto de la concentración de $Ca^{2+}$ **y** la de fosfato supera un determinado valor *(coeficiente de solubilidad),* se del posita fosfato calcico en la solución y en el OM ganismo se producen depósitos de sales de fosfato calcico, sobre todo en los huesos, aunque también en otros órganos. El fosfato en infulsión disminuye la concentración sérica de $Ca^{2+}$ reduciendo el fosfato calcico en los huesos. Por el contrario, la hipofosfatemia produce una hipercalcemia (con liberación de calcio de los huesos).

El control hormonal del calcio y el fosfato lo realizan la *paratirina, el calcitriol* y, de forma limitada, la ca/citonina. Actúan sobre tres ór·] ganos: intestino, riñon y huesos (B y D).

Paratirina **(PTH,** parathormona). La PTH es una hormona peptidica con **84** aminoácidos, que se sintetiza en las glándulas paratiroides (cuerpos epiteliales). Su síntesis **y** secreción vienen controladas por la concentración de $Ca^{2+}$ iónico en plasma, para la que existen receptores en las células glandulares (v. **36).** Si la concentración fuera inferior a la normal fhipocaícemiaj, aumentaría la PTH en sangre, mientras que si fuera superior se reduciría su excreción (D, izquierda). Los efectos de **la PTH** tratan de normalizar la cifra de $Ca^{2+}$ (disminuida) (D): 1) en el **hueso** se activan los osteoclastos, de forma que se destruye hueso, con liberación de $Ca^{2+}$ (y fosfato); 2) la PTH estimula el último paso renal en la síntesis de calcitriol, que estimula la absorción intestinal de calcio; **3)** la PTH aumenta a nivel renal la síntesis de calcitriol **y** la absorción de $Ca^{2+}$, lo que resulta fundamental para compensar el aumento de oferta de $Ca^{2+}$ mediado por las acciones 1 **y** 2. Además, la PTH inhibe la absorción de fosfato (v. 178) **y** la hipopotasemia resultante facilita la salida de $Ca^{2+}$ de los huesos al tiempo que dificulta la deposición tisular de fosfato calcico (producto de solubilidad).

La deficiencia o falta de actividad de Ia PTH *(hipo o seudohipoparatiroidismo)* provoca una **hipocalce-mia** (se desestabiliza el potencial de acción, con ca- j lambres y tetan/a) y una deficiencia secundaria de calcitriol, mientras que un aumento de Ia PTH (W-*perparatiroidismo),* por ejemplo en una osteólisis . maligna, supera Ia capacidad de regulación del $Ca^2$*, produciendo una hipercalcemia, que a largo plazo provoca calcificaciones (renal, etc.) y, cuando se superan los 3,5 mmol/1 de calcio, coma, insuficiencia renal y alteraciones del ritmo cardiaco.


A. Contenido en calcio
Leche, queso, huevos y aguas duras
Captación de calcio 20 (12–35) mmol/d*
Ca
Aumento de las necesidades de calcio durante el embarazo y la lactancia
99% del calcio corporal
Aprox. 1 mmol/d
Líquido extracelular
Riñón
Aprox. 3 mmol/d
Huesos
Pérdida de calcio, huesos (para una ingesta de 20 mmol/d)
En las heces 18 mmol/d
En la orina 2 mmol/d
* 1 mmol Ca²⁺ = 2 mval Ca²⁺ = 40 mg Ca²⁺
B. Factores que influyen sobre la concentración de calcio en sangre
Hormonas
Órganos
Paratirina
Aumenta
Calcitriol
1,25 mmol/l
Disminuye
Calcitonina
Ca²⁺
Intestino
Huesos
Riñón
Concentración de calcio (iónico) en sangre
C. Síntesis de calcitriol
Luz-UV
7-dehidrocolesterol
Provitamina D
En la piel
Colecalciferol (vitamina D₃) en la alimentación
Colecalciferol (calcio)
Hígado
25-OH-colecalciferol (calcidiol)
Riñón
24,25-(OH)₂-colecalciferol (enlace ineficaz)
Calcitriol (1α,25-(OH)₂-colecalciferol = hormona activa)

La (tiro)-calcitonina (CT) es una hormona peptí-dica (32 aminoácidos) que se sintetiza en las *células C o* parafoliculares del *tiroides* y que tiene sensores para el $Ca^{2}$* (v. 36). Durante una hipercalce-mia la concentración de CT aumenta mucho (D, derecha) y cuando [$Ca^{2}$*] <2 mmol/l ya no se puede detectar el nivel de Ia misma. La CT reduce el nivel (aumentado) de calcio sérico sobre todo por su efecto sobre los huesos, donde inhibe Ia *actividad de los osteoclastos* estimulada por PTH, facilitando Ia incorporación de calcio al hueso (D5). Algunas *hormonas digestivas* aumentan Ia secreción de CT, Io que facilita Ia incorporación del calcio absorbido en el período posprandial al hueso. Este efecto y Ia posible acción de Ia CT retrasando Ia digestión impiden Ia hipercalcemia posprandial, que tendría como consecuencia una inhibición (en este caso no deseada) de Ia secreción de PTH con el consiguiente aumento en Ia excreción renal del $Ca^{2}$* absorbido. La CT también actúa a nivel renal (D6).

Calcitriol (l,25-$(OH)_2$-colecalciferol). En la síntesis de esta hormona lipófila parecida a los esferoides participan varios órganos (C). La radiación *UV* (sol, sol en las alturas) actúa sobre la pie/ estimulando la síntesis de 7-dehi*drocolesterol* pasando por una sustancia intermedia *(previtamina D),* calcio! (= colecalciferol = vitamina $D_3$). Ambos productos se ligan en la sangre a la *proteína ligadora de vitamina D (DBP),* siendo mayor la afinidad del calciol. y se transportan. La previtamina D permanece un tiempo en la piel iras la acción de la radiación UV (depósito a corto plazo). También el calcidiol y el calcitriol se ligan a la DBP, cuya concentración aumenta durante el embarazo por efecto de los estrógenos.

Cuando Ia exposición a Ia radiación UV resulta insuficiente, hay que administrar calciol oral como vitamina. Los niños necesitan 400 unidades = 10 *¡iglá* y los adultos Ia mitad. Se puede emplear Ia vitamina $D_3$ de origen animal y también el *ergo-calciferol (=* vitamina $D_2$) de origen vegetal (siendo los procesos que a continuación se describen iguales).

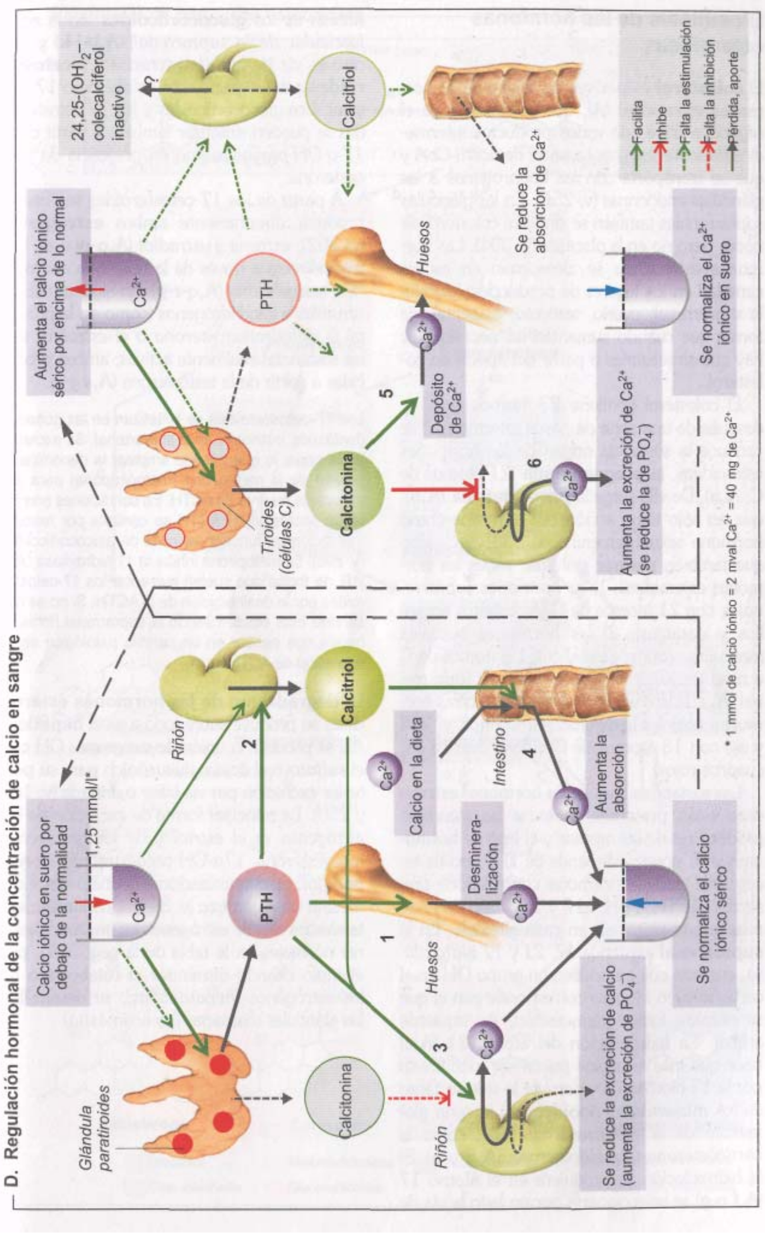
El calciol se convierte a nivel hepático a calcidiol (= 25-OH-colecalciferol), que representa la principal forma de depósito con una concentración de 25 µç/l **y** una semivida de 15 días. **A** nivel **renal** (y en Ia placenta) se produce la sustancia realmente activa, el calcitriol (= l,25-$(OH)_2$-colecalciferol; C).

La regulación de la concentración plasmática de calcitriol depende de la I-a-riidroxi/asa renal, implicada en el último paso de la síntesis, y de la enzima que inactiva el calcitriol, la¡ *24-hidroxilasa.*

El nivel plasmático de calcitriol aumenta por Ia mayor secreción de PTH secundaria a Ia *hipocalcemia* (D2), por Ia deficiencia de fosfato y por Ia *prolactina* (lactancia), que inhiben Ia 24-hidroxilasa y activan Ia 1-a-hidroxilasa. Este nivel disminuye porque el *calcitriol:* 1) inhibe de forma directa Ia 1 -a-hidroxilasa; 2) inhibe Ia secreción de PTH, y 3) facilita Ia absorción intestinal de $Ca^{2}$* y fosfato aumentando Ia concentración plasmática de estas sustancias. Ambos iones inhiben Ia 1-a-hidroxilasa y el fosfato activa además Ia 24-hidroxilasa.

El órgano diana fundamental del calcitriol es el **I** intestino, aunque también actúa sobre los **huesos,** el riñon, la placenta, las glándulas mamarias, los folículos pilosos y la piel. Se liga con su receptor nuclear e induce la expresión de la proteina ligadora de calcio y de la ATPasa de $Ca^{2+}$ (v. 278, 36). Algunos efectos no son de naturaleza genómica. El calcitriol estimula normalmente la absorción de $Ca^{2+}$ a nivel intestinal (D4) y la *mineralization* esquelética; cuando se produce una sobredosis, se observan *calcificaciones* a nivel óseo, un efecto potenciado por la PTH. El calcitriol también aumenta el transporte de $Ca^{2+}$ a nivel renal (v. 178), placentario y mamario.

Cuando existe una hipocalcemia, los huesos se comportan como lampones de $Ca^{2}$* de corta duración (D), cubriéndose Ia deficiencia de $Ca^{2+}$mediante una mayor absorción intestinal mediada por el 1 calcitriol. Cuando no se dispone de suficiente calcitriol, por ejemplo en las deficiencias de vitamina D por un menor aporte o fallos de absorción (alteraciones del metabolismo de Ia grasa), por deficiencia de luz UV o por falta de 1-<x-hidrox¡lac¡ón (insuficiencia renal), se produce una desmineralización del esqueleto *(osteomalacia* y en niños *raquitismo).* La causa fundamental de este proceso es Ia mayor secreción de PTH producida por Ia hipocalcemia crónica *(hiperparatiroidismo compensador).*



D. Regulación hormonal de la concentración de calcio en sangre

Glándula paratiroides
Calcio iónico en suero por debajo de la normalidad
1,25 mmol/l*
$Ca^{2+}$
PTH
Calcitonina
Riñón
3
$Ca^{2+}$
Huesos
1
Desmineralización
$Ca^{2+}$
Calcio en la dieta
Riñón
2
Calcitriol
Intestino
4
$Ca^{2+}$
Aumenta la absorción
Se reduce la excreción de calcio (aumenta la excreción de $PO_4^-$)
Se normaliza el calcio iónico sérico
Aumenta el calcio iónico sérico por encima de lo normal
$Ca^{2+}$
Tiroides (células C)
Calcitonina
PTH
5
Depósito de $Ca^{2+}$
$Ca^{2+}$
Huesos
6
$Ca^{2+}$
Aumenta la excreción de $Ca^{2+}$ (se reduce la de $PO_4^-$)
24,25-$(OH)_2$-colecalciferol inactivo
?
Calcitriol
Se reduce la absorción de $Ca^{2+}$
Se normaliza el $Ca^{2+}$ iónico en suero
Facilita
Inhibe
Falta la estimulación
Falta la inhibición
Pérdida, aporte

* 1 mmol de calcio iónico = 2 mval $Ca^{2+}$ = 40 mg de $Ca^{2+}$

La (tiro)-calcitonina (CT) es una hormona peptí-dica (32 aminoácidos) que se sintetiza en las *células C o* parafoliculares del *tiroides* y que tiene sensores para el $Ca^{2}$* (v. 36). Durante una hipercalce-mia Ia concentración de CT aumenta mucho (D, derecha) y cuando [$Ca^{2}$*] <2 mmol/l ya no se puede detectar el nivel de Ia misma. La CT reduce el nivel (aumentado) de calcio sérico sobre todo por su efecto sobre los huesos, donde inhibe Ia *actividad de los osteoclastos* estimulada por PTH, facilitando Ia incorporación de calcio al hueso (D5). Algunas *hormonas digestivas* aumentan Ia secreción de CT, Io que facilita Ia incorporación del calcio absorbido en el período posprandial al hueso. Este efecto y Ia posible acción de Ia CT retrasando Ia digestión impiden Ia hipercalcemia posprandial, que tendría como consecuencia una inhibición (en este caso no deseada) de Ia secreción de PTH con el consiguiente aumento en Ia excreción renal del $Ca^{2+}$absorbido. La CT también actúa a nivel renal (D6).

Calcitriol (l,25-$(OH)_2$-colecalciferol). En la síntesis de esta hormona lipófila parecida a los esteroides participan varios órganos (C). La radiación UV (sol, sol en las alturas) actúa sobre la piel estimulando la síntesis de 7-dehi*drocolesterol* pasando por una sustancia intermedia *(preuitamina D),* **calcio!** (= colecalciferol = vitamina $D_3$). Ambos productos se ligan en la sangre a la *proteína ligadora de vitamina D (DBP),* siendo mayor la afinidad del cal-ciol. y se transportan. La previtamina D permanece un tiempo en la piel tras la acción de la radiación UV (depósito a corto plazo). También el calcidiol y el calcitriol se ligan a la DBP. cuya concentración aumenta durante el embarazo por efecto de los estrógenos.

Cuando Ia exposición a Ia radiación UV resulta insuficiente, hay que administrar calciol oral como vitamina. Los niños necesitan 400 unidades = 10 μς/d y los adultos Ia mitad. Se puede emplear Ia vitamina $D_3$ de origen animal y también el *ergocalciferol (*= vitamina $D_2$) de origen vegetal (siendo los procesos que a continuación se describen iguales).

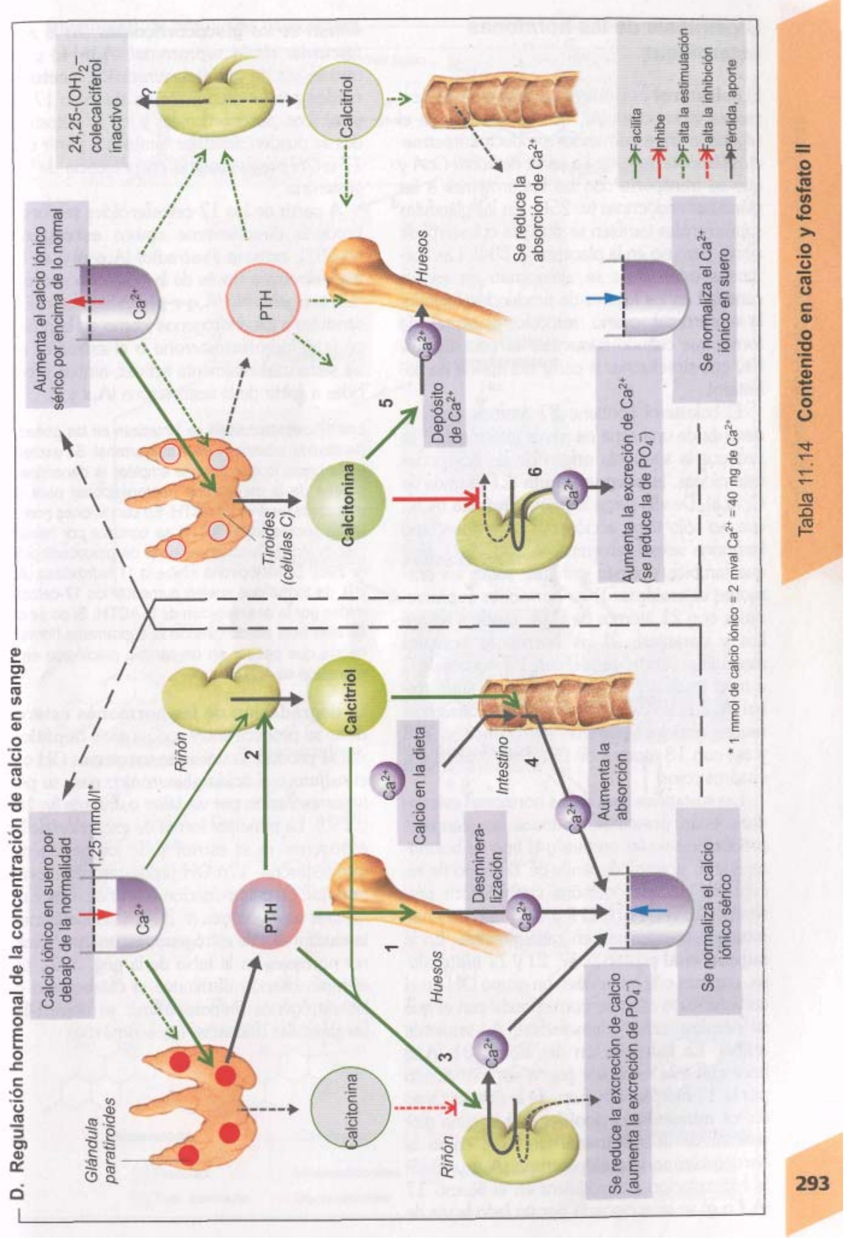
El calciol se convierte a nivel hepático a calcidiol **(=** 25-OH-colecalciferol). que representa la principal forma de depósito con una concentración de **25** μg/l **y** una semivida de 15 días. **A** nivel **renal (y** en la placenta) se produce la sustancia realmente activa, el calcitriol (= l,25-$(OH)_2$-colecalciferol: C).

La regulación de la concentración plasmática de calcitriol depende de la 1-a-hidroxiíasa renal, implicada en el último paso de la síntesis, y de la enzima que inactiva el calcitriol, la *24-hidroxilasa.*

El nivel plasmático de calcitriol aumenta por Ia mayor secreción de PTH secundaria a Ia *hipocalcemia* (D2), por Ia deficiencia de fosfato y por Ia *prolactina* (lactancia), que inhiben Ia 24-hidroxilasa y activan Ia 1 -α-hidroxilasa. Este nivel disminuye porque el *calcitriol:* 1) inhibe de forma directa Ia 1-a-hidroxilasa; 2) inhibe Ia secreción de PTH, y 3) facilita Ia absorción intestinal de $Ca^{2}$* y fosfato aumentando Ia concentración plasmática de estas sustancias. Ambos iones inhiben Ia 1-a-hidroxilasa y el fosfato activa además Ia 24-hidroxilasa.

**El** órgano diana fundamental del calcitriol es el intestino, aunque también actúa sobre los **huesos,** el riñon, la placenta, las glándulas mamarias, los folículos pilosos y la piel. Se liga con su receptor nuclear e induce la expresión de la proteína ligadora de calcio y de la ATPasa de $Ca^{2+}$ (v. 278. 36). Algunos efectos no son de naturaleza genómica. El calcitriol estimula normalmente la absorción de $Ca^{2+}$ a nivel intestinal (D4) y la *mineralization* esquelética; cuando se produce una sobredosis, se observan *calcificaciones* a nivel óseo, un efecto potenciado por la PTH. El calcitriol también aumenta el transporte de $Ca^{2+}$ a nivel renal (v. 178), placentario y mamario.

Cuando existe una hipocalcemia, los huesos se comportan como lampones de $Ca^{2+}$ de corta duración (D), cubriéndose Ia deficiencia de $Ca^{2}$* mediante una mayor absorción intestinal mediada por el calcitriol. Cuando no se dispone de suficiente calcitriol, por ejemplo en las deficiencias de vitamina D por un menor aporte o fallos de absorción (alteraciones del metabolismo de Ia grasa), por deficiencia de luz UV o por falta de 1-a-hidroxilación (insuficiencia renal), se produce una desmineralización del esqueleto *(osteomalacia* y en niños *raquitismo).* La causa fundamental de este proceso es Ia mayor secreción de PTH producida por Ia hipocalcemia crónica *(hiperparatiroidismo compensador).*


D. Regulación hormonal de la concentración de calcio en sangre

Glándula paratiroides
Calcio iónico en suero por debajo de la normalidad
1,25 mmol/l*
Ca2+
PTH
Calcitonina
Riñón
Calcitriol
1
2
3
4
Huesos
Desmineralización
Ca2+
Calcio en la dieta
Intestino
Aumenta la absorción
Se reduce la excreción de calcio (aumenta la excreción de PO4-)
Se normaliza el calcio iónico sérico
Aumenta el calcio iónico sérico por encima de lo normal
24,25-(OH)2-colecalciferol inactivo
Tiroides (células C)
Calcitonina
Calcitriol
PTH
Huesos
5
Depósito de Ca2+
6
Aumenta la excreción de Ca2+ (se reduce la de PO4-)
Se reduce la absorción de Ca2+
Se normaliza el Ca2+ iónico en suero
Facilita
Inhibe
Falta la estimulación
Falta la inhibición
Pérdida, aporte

* 1 mmol de calcio iónico = 2 mval $Ca^{2+}$ = 40 mg de $Ca^{2+}$

## Biosíntesis de las hormonas esteroideas

El colesterol es la sustancia origen de las hormonas esteroideas (A), que se sintetiza en el hígado a través de varios productos intermedios (ianosíerina, *etc.) a* partir de *acetil-CoA* y que se transporta con las lipoproteínas a las glándulas endocrinas (v. 256). En las glándulas suprarrenales también se sintetiza colesterol de *novo,* pero no en la placenta (v. 304). Las hormonas esteroideas se almacenan en escasa cantidad en los lugares de producción (glándula suprarrenal, ovario, testículo, placenta), de forma que cuando aumentan las necesidades, hay que sintetizarlas a partir del aporte de colesterol.

El colesterol contiene 27 átomos de C **y,** después de una serie de pasos intermedios, se produce la sustancia origen de las hormonas esteroideas, la **pregnenolona** (21 átomos de C; A,a). De ella surge la progesterone (A,b), que no sólo tiene acción por si misma como hormona sexual femenina (v. 298 y ss.), sino que también permite sintetizar todas las hormonas esteroideas: 1) las hormonas *suprarrenales* con 21 átomos de C (A, cuadros amarillos y naranjas); 2) las hormonas sexuales masculinas (androgenos) con 19 átomos de C a nivel testicular (v. 306), ovárico y suprarrenal (A, cuadros verdes y azules), y 3) otras hormonas sexuales femeninas (estrógenos, v. 298 y ss.) con 18 átomos de C a nivel ovárico (A, cuadros rojos).

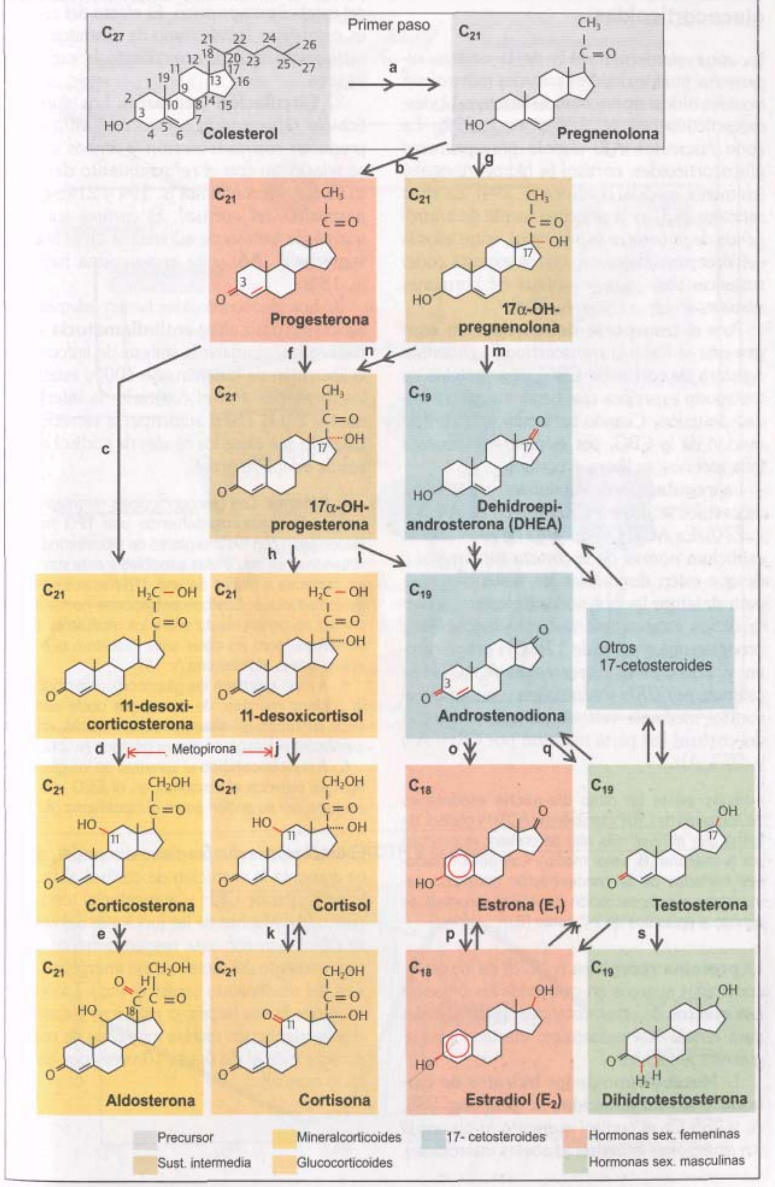
Las sustancias base de las hormonas esteroideas están presentes en todas las glándulas productoras de las mismas **y** el tipo de hormona que se sintetiza depende de 1) el tipo de receptores para la hormona controladora presentes (ACTH, FSH, LH) **y** 2) el tipo de enzimas que predominan en cada glándula. En la **suprarrenal** existen la *17, 21* y *11-hidroxilasa,* enzimas que introducen un grupo OH en el carbono cuyo número corresponde con el que su nombre indica (numeración, A, izquierda arriba). La hidroxilación del átomo 21 (A,c) hace que este esteroide pueda ser modificado por la 17-hidroxilasa y permite la síntesis tanto de los mineralocorticoides, en la zona glomerular de la suprarrenal (v. 182), como la corticosterona y la *aldosterona* (A,d y e). Si la hidroxilación se produjera en el átomo 17 (A,f o g) se seleccionaría por un lado la vía de síntesis de los glucocorticoides (en la zona /ascicu/ar de /a suprarrenal; A,h-j-k) y porj otro la vía de los denominados 17-cetosteroides con un grupo ceto en el átomo 17 (A,l y m). Los glucocorticoides y los 17-cetosteroides se pueden sintetizar también a partir de la *17-a-OH-pregnenolona* en presencia de progesterona.

A partir de los 17-cetosteroides se pueden producir directamente ambos estrógenos (v. 302): esírona *y estradiol* (A,o-p) o de forma indirecta a través de la hormona androgénica testosterone (A,q-r-p). En algunas células sensibles a los andrógenos (como en la próstata) la dehidrotestosterona o el *estradiol* son las sustancias realmente activas, ambas producidas a partir de la testosterona (A,s y r).

**Los 17-cetosteroides** se sintetizan en las gónadas (testículos, ovarios) y en Ia suprarrenal. Se excretan en Ia orina, Io que permite emplear Ia denominada *prueba de Ia metopirona (metopirapona) para* demostrar Ia reserva de ACTH. En condiciones normales Ia secreción de ACTH se controla por retroali-mentación en función del nivel de glucocorticoides (v. 296). La metopirona inhibe Ia 11-hidroxilasa (A,d y j), de forma que suelen aumentar los 17-cetosteroides por Ia desinhibición de Ia ACTH. Si no se observara este efecto (siendo Ia suprarrenal normal), habría que pensar en un cambio patológico en Ia excreción de ACTH.

La degradación de **las hormonas** esteroideas se produce sobre todo a nivel hepático. Allí se produce la unión de sus grupos OH con el *sulfato* o el ácido giucurónico para su posterior excreción por vía biliar o urinaria (v. 160 y 250). La principal forma de excreción de los estrógenos es el estrio/ y de los gestágenos (progesterona, 17a-OH-progesterona) elpreg*nandiol.* Su determinación en orina permite demostrar un *embarazo* (v. 304). Cuando aumentan los niveles de estrógenos en un varón (valores normales en la tabla de la pág. 302), por ejemplo cuando disminuye el catabolismo de los estrógenos ('hepatopaíiasj, se desarrollan las glándulas mamarias feinecomastiaj.

**A. Biosíntesis de hormonas esteroideas**


Primer paso
C27
Colesterol
C21
Pregnenolona
a
b
g
Progesterona
17α-OH-pregnenolona
c
f
n
m
17α-OH-progesterona
C19
Dehidroepi-androsterona (DHEA)
h
l
11-desoxi-corticosterona
11-desoxicortisol
Androstenodiona
Otros 17-cetosteroides
d
Metopirona
j
o
q
Corticosterona
Cortisol
C18
Estrona (E1)
Testosterona
e
k
p
r
s
Aldosterona
Cortisona
Estradiol (E2)
Dihidrotestosterona
Precursor
Sust. intermedia
Mineralcorticoides
Glucocorticoides
17- cetosteroides
Hormonas sex. femeninas
Hormonas sex. masculinas

## !Corteza suprarrenal: glucocorticoides

La 2ona *glomerular* (Al) de la corteza suprarrenal produce los denominados *mineralcorticoides aldosterona,* corticosterona y 11-desoxicorticosterona (v. 182 y s., y 294). La zona /ascicu/ar (A2) elabora principalmente gíucocorticoides: *cortisol (=* hidrocortisona) y (en menor medida) cortisona (v. 294). La zona *reticular* (A3) es la principal fuente de andrógenos de Io *corteza suprarrenal, entre* ellos Ia dehidroepiandrosterona, que se exporta como sustancia base para la síntesis de hormonas sexuales en otros tejidos (v. 304).

Para el **transporte** del **cortisol** en sangre éste se liga a la transcortina (= *globulina ligadora de cortisol* = CBG), una proteína de transporte específica que tiene una gran afinidad de unión. Cuando se modifica la conformación de la CBG, por ejemplo en procesos inflamatorios, se libera el cortisol.

La **regulación** de la síntesis y liberación de cortisol se debe a *CRH y ACTH* (A4,5 y v. 270). La ACTH se encarga de mantener la estructura normal de la corteza suprarrenal y de que estén disponibles las sustancias base para sintetizar las hormonas (colesterol a partir de ios esteres de colesterol y neosíntesis; progesterona a partir de 17a-OH-progesterona; v. 256 y 294). La secreción de ACTH se estimula por CnH y adrenalina y se somete al control mediante retroalimentación negativa del *cortisol* (en parte mediado por CRH- A v v. 273, A).

Además existe un ritmo **día-noche** espontáneo de liberación de CRH y también de ACTH y cortisol, de forma que el nivel más alto de cortisol se produce por Ia mañana (B, valor medio). Las determinaciones seriadas de Ia concentración hormonal demuestran que Ia secreción de ACTH y cortisol se ajustan *a episodios* de 2-3 horas (B).

La proteína receptora (v. 278) de los glucocorticoides aparece en casi todos los órganos. Los efectos de estas sustancias fundamentales para la vida son numerosos, afectando las siguientes funciones:

1. Metabolismo de los hidratos de carbono y los aminoácidos (v. tabla pág. 283, A, y 285 C): el cortisol aumenta *¡a glucemia* (en situaciones extremas «diabetes esteroidea»), para lo cual emplea aminoácidos procedentes del catabolismo proteico. El efecto del cortisol es catató/ico (catabolismo de sustratos hasta catabolismo tisular), aumentando la excreción ' de urea.

2. Circulación y corazón. Los glucocor-l ticoides *refuerzan la contracción cardíaca* yl producen *vasoconstricción* y ambos efectos se relacionan con el *reforzamiento del* e/ecl to *de las catecolaminas* (v. 194 y 214): *efecto permisivo del cortisol.* El cortisol aumenta además la síntesis de adrenalina en la médula J suprarrenal (A6) y de angiotensina hepática! (v. 184).

3. Los glucocorticoides tienen además une· acción (en dosis altas) antiinflamatoria y an-l tialérgica, al inhibir la síntesis de linfocinas yl la liberación de histamina (v. 100) y estabilizar! los lisosomas. Por el contrario, la interleuci-I na 1 y 2 y el TNFa aumentan la secreción del CRH, lo que eleva los niveles de cortisol en ca-í sos de infección grave.

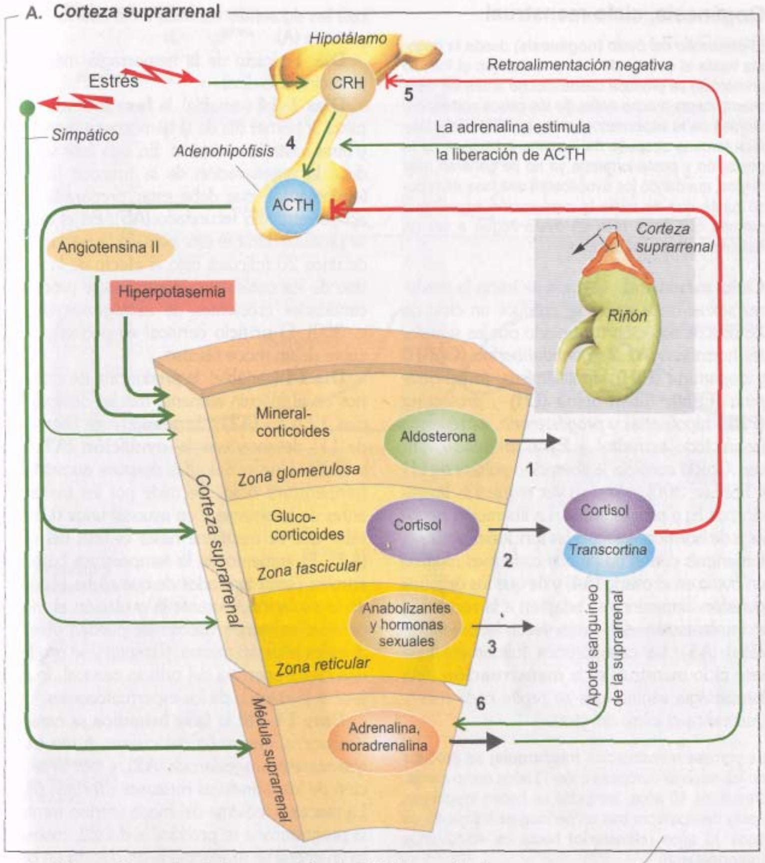
4. **Riñones.** Los glucocorticoides retrasan la ex-· *crecían de agua,* manteniendo una TFG normal.· Reaccionan con los receptores de aldosterona, corv· virtiéndose en las células sensibles *a* esta sustancia· en cortisona a través de una *11 β-hidroxiesteroide-U oxidorreductasa.* Las concentraciones normales de 1 cortisol no tienen efecto sobre los receptores de al-1 dosterona, pero en dosis altas muestran el mismo· efecto que la aldosterona (v. 182).

5. A nivel **gástrico** los glucocorticoides debilitan 1 la cubierta mucosa, de forma que dosis altas de I esta sustancia o situaciones de estrés intenso· aumentan el riesgo de ulcera gástrica (v. 242).

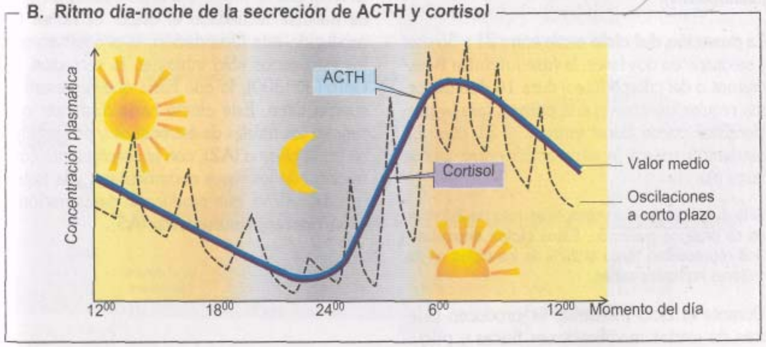
6. A nivel **encefálico** el aumento de los glucocor- I ticoides provoca alteraciones en el EEG y a nivel· *psíquico* por su acción sobre el hipotálamo (A).

El estrés por *esfuerzo físico* o tensión psígu/j· ca aumenta la secreción de cortisol al facilitar I la secreción de CRH y aumentar el tono sim* pático (A). Muchas de las funciones del cortisol I se relacionan con esta respuesta frente ai es-· tres (aumento del metabolismo energético, me-e jora del rendimiento cardíaco, etc.). Las enfer-1 medades físicas (sepsis) o psíquicas (depresión) I graves mantienen niveles muy altos de cortisol I durante todo el día (hasta 10 veces por encima I de lo normal).

**A. Corteza suprarrenal**


Hipotálamo
Estrés
CRH
5
Retroalimentación negativa
Simpático
Adenohipófisis
4
La adrenalina estimula
la liberación de ACTH
ACTH
Angiotensina II
Corteza
suprarrenal
Hiperpotasemia
Riñón
Mineral-
corticoides
Aldosterona
1
Zona glomerulosa
Corteza suprarrenal
Gluco-
corticoides
Cortisol
Cortisol
Transcortina
2
Zona fascicular
Anabolizantes
y hormonas
sexuales
3
Zona reticular
Aporte sanguíneo
de la suprarrenal
6
Médula suprarrenal
Adrenalina,
noradrenalina

**B. Ritmo día-noche de la secreción de ACTH y cortisol**



## Oogénesis, ciclo menstrual

El desarrollo del óvulo **(oogénesis)** desde Ia oogo-nía hasta el ovocito de primer orden (en el folículo primordial) se produce desde mucho antes del nacimiento hasta mucho antes de los pasos correspondientes de Ia espermatogénesis (v. 306). Esta fase fetal termina después *de* Ia primera semana de Ia gestación y posteriormente ya no se generan más óvulos, quedando los ovocitos en una fase de reposo hasta que se inicia Ia maduración sexual que permite que cada mes un óvulo llegue a ser un folículo de DeGraaf maduro.

**Ciclo menstrual.** Cuando *se* inicia la madurez sexual de la mujer se produce un ciclo de 28 días de duración controlado por las siguientes hormonas (Al,2): *gonadoliberína* (GnRH) y dopaniina **(PIH)** hipotalámicas, *foliculotropina* **(FSH),** *tuteotropina* **(LH)** y *prolactina* **(PRL)** hipofisarias y progesterone, esírógenos (sobre todo *estradiol* = $E_2$) *e inhibiría* ováricas. GnRH controla la liberación pulsátil de LH y FSH (v. 300), que a su vez regulan la liberación de $E_2$ y progesterona. La liberación periódica de hormonas regula las funciones sexuales femeninas con el fin de que cada mes madure un óvulo en el ovario (A4) y de que los órganos genitales femeninos se adapten a la recepción e implantación del óvulo fecundado *(anidación)* (A5). La característica fundamental de este ciclo menstrual es la menstruación, una hemorragia vaginal que se repite cada mes y que indica el inicio del ciclo.

La primera menstruación **(menarquía)** se produce en las mujeres europeas a los 13 años como media. Desde los 40 años, los ciclos se hacen irregulares hasta desaparecer tras un periodo de transición de unos 10 años **(climaterio)** hacia los 48-52 años **(menopausia).**

La duración del ciclo oscila entre 21 y 35 días y se divide en dos fases: la *fase lute'mica (*= secretora o del cuerpo lúteo) dura 14 días de forma regular, mientras que la primera fase (= proliferativa) puede durar entre 7 y 21 dias. La *ovulación* marca la separación entre ambas fases (A).

Si Ia duración del ciclo cambia en más de 2-3 días, no se produce ovulación. Estos **ciclos anovulato-rios** representan hasta el 20% de los ciclos en las mujeres normales sanas.

Durante el ciclo menstrual se producen (además de ciertas modificaciones físicas y psíquicas) los siguientes cambios en el ouario. útero! y *cervix* (A):

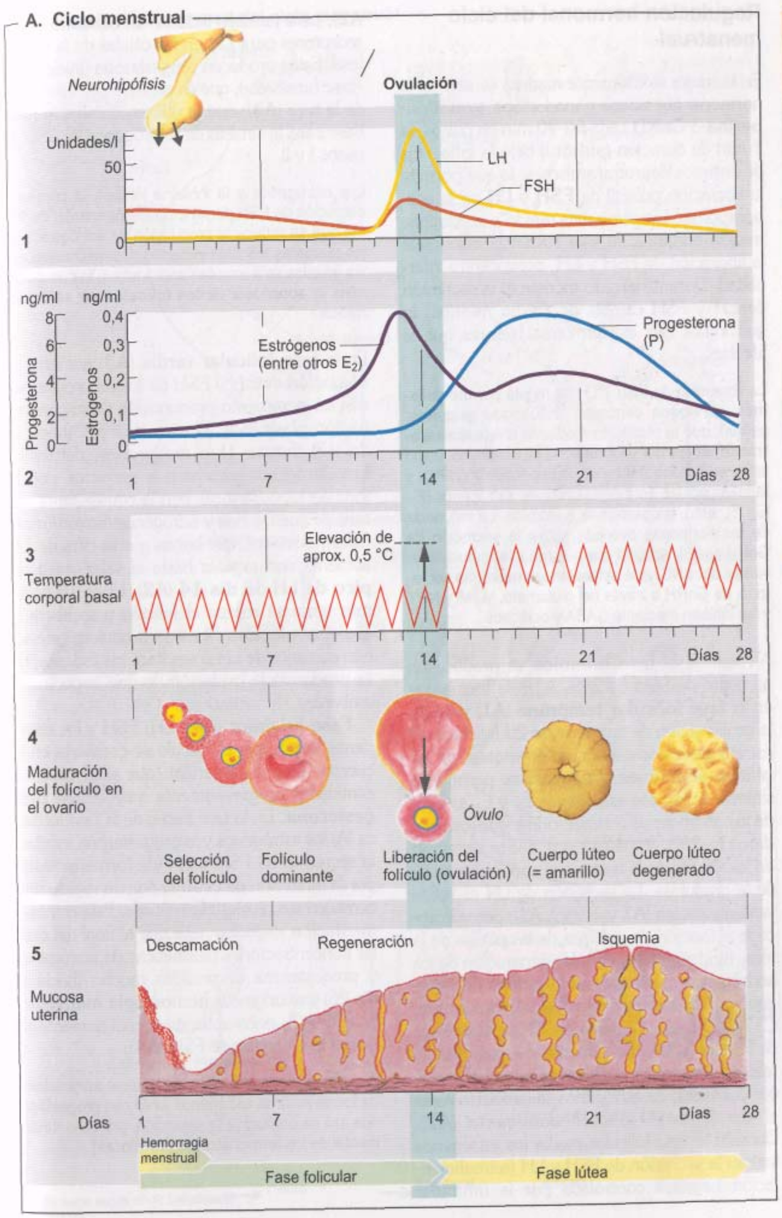
**Día 1:** inicio de la hemorragia menstrual! (duración 2-6 días).

Días **1-14** (variable): la **fase folicular** em-j pieza al primer día de la hemorragia menstrual! y dura hasta la ovulación. En esta fase se pro-J duce la regeneración de la mucosa uterina] (endometrio), que debe estar preparada para] acoger al óvulo fecundado (AS). En el ouariJ se produce durante este período la maduración] de unos 20 folículos bajo el efecto de la FSH, j uno de los cuales será dominante y producirá] cantidades crecientes de estrogen os (A4 yj v. 300). El *orificio cervical* es pequeño y se cubre de un moco viscoso.

Día 14 (variable): la producción de estróge-j nos en el folículo aumenta mucho durante los j días 12 y 13 (A2) y la consiguiente liberación] de LH desencadena la ovulación (Al,4 yj v. 300). Uno o dos días después aumenta IaJ *temperatura basal* (se mide por las mañanas] antes de levantarse y en ayunas) unos 0,5 $^9C_1$] valor que se mantiene hasta el final del ciclo! (A3). El aumento de la temperatura basal sel emplea como indicador de que se ha producido la ovulación. Durante la ovulación el moco! *cervical es* menos viscoso (se pueden obtener] grandes hilos del mismo: *filancia)* y se produce una cierta apertura del orificio cervical, lo que! facilita la entrada de los espermatozoides.

Días **14-28:** la **fase** luteínica se caracte-í riza por el desarrollo del *cuerpo lúteo* (A4), que secreta progesterona (A2), y por la secreción de las *glándulas mucosas uterinas* (A5). | La reacción máxima del moco uterino frente a la progesterona se produce el día 22, momento en el que se produciría la anidación en caso de haberse fecundado el óvulo. Si no se ha producido esta fecundación, la progesterona y los estrógenos sólo inhibirían la secreción de GnRH (v. 300), lo que haría que regresara el cuerpo lúteo. Este efecto haría disminuir con rapidez los niveles de estrógenos y progesterona en el plasma (A2), con la consiguiente contracción de los vasos endometriales y la isquemia del mismo, que produce su descamación y la hemorragia menstrual (A5).

A. Ciclo menstrual


Neurohipófisis
Ovulación
1
Unidades/l
50
0
LH
FSH
2
ng/ml
8
6
4
2
0
Progesterona
ng/ml
0,4
0,3
0,2
0,1
0
Estrógenos
Estrógenos
(entre otros $E_2$)
Progesterona
(P)
1
7
14
21
Días
28
3
Temperatura
corporal basal
Elevación de
aprox. 0,5 °C
1
7
14
21
Días
28
4
Maduración
del folículo en
el ovario
Óvulo
Selección
del folículo
Folículo
dominante
Liberación del
folículo (ovulación)
Cuerpo lúteo
(= amarillo)
Cuerpo lúteo
degenerado
5
Mucosa
uterina
Descamación
Regeneración
Isquemia
Días
1
7
14
21
Días
28
Hemorragia
menstrual
Fase folicular
Fase lútea

## Regulación hormonal del ciclo menstrual

**En** la mujer sexualmente madura se secreta la hormona liberadora gonadotropa **gonadoliberina** o **GnRH** cada 60-90 min en pulsos de 1 min de duración *(pulsátil)* bajo la influencia de distintos neurotransmisores, lo que permite la liberación pulsátil de FSH y LH en la adenohipófisis. Un ritmo más rápido o la administración continua de esta sustancia disminuye la liberación de FSH y LH, provocando infertilidad. Durante el ciclo menstrual la secreción de LH y FSH cambia de *forma relativa,* lo que indica que existen otros factores que la afectan.

La liberación de FSH y LH se regula por **mecanismos nerviosos** centrales (influencias psíquicas, estrés), que la modifican mediante diversos **neurotransmisores** del sistema porta hipotalámico, como la *noradrenalína* (NA) y el *neuropéptido* V(NPY), y también por las hormonas ováricas, *estrógenos* ($E_1$, $E_2$, $E_3$, etc.), *progesterona e inhibina.* La influencia de las hormonas ováricas sobre la secreción de GnRH es indirecta, ya que afectan a las células nerviosas del SNC, que estimulan las neuronas secretoras de GnRH a través del glutamato, la NA y NPY y las inhiben mediante GABAy opiáceos.

Al final de la **fase** luteínica *se* produce un aumento de FSH (v. 299, Al), de forma que en la **fase** folicular temprana (Al) permite la proliferación de una serie de 20 folículos del estrato granuloso e induce la aromatasa *de las células granulosas.* Esta enzima permite la síntesis de los dos estrógenos $E_2$ y $E_1$ a partir de los andrógenos testosferona y androstenodiona (v. 295, A, pasos r y o), que se sintetizan en las células de la teca y son captadas por las de la granulosa. La secreción de LH es relativamente escasa (Al y v. 299, Al), pero provoca la activación de enzimas de las células de la teca, fundamentales para la preparación de los andrógenos implicados en la síntesis de estrógenos (17 β-hidroxiesteroides-deshidrogenasa, C17-C20-liasa). La densidad de los receptores de FSH en el folículo aumenta, de forma que el folículo con mayor sensibilidad a la FSH y mayor contenido de estrógenos se convierte hacia el día 6 en el *folículo dominante* (A2). Durante la fase folicular media los estrógenos limitan la secreción de FSH y LH (retroalimentación negativa controlada por la *inhibina;* A2), pero también inducen un aumento de los receptores para LH en las células de la granulosa. Éstas producen progesterona (inicio de la *«fase luteínica»),* que es captada por las células de la teca (A3), que la utilizan como sustancia base para la síntesis de andrógenos (v. 295 A, pasos f y 1).

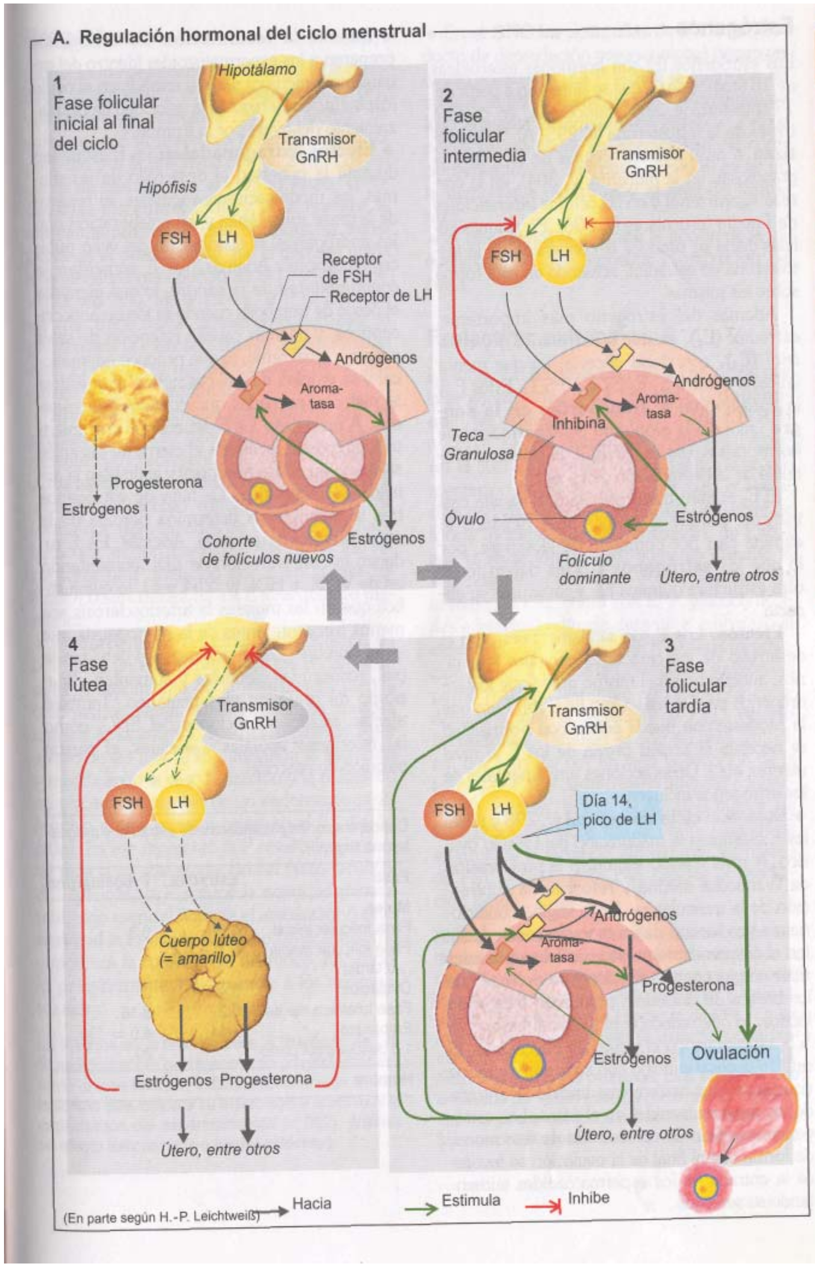
Los estrógenos y la inhibina inhiben la creciente secreción de FSH por el folículo dominante, de forma que se reduce la producción de estrógenos en los restantes folículos iniciados. Como consecuencia en ellos se acumulan andrógenos, lo que determina la apoptosis **de los folículos no seleccionados.**

En la **fase** folicular tardía (A3) aumenta la *liberación de LH v* FSH de forma progresiva, con un incremento pronunciado de su concentración plasmática. El pico de FSH (hacia el día 13) induce: 1) la maduración del óvulo. Los estrógenos aumentan la secreción de LH (por vía hipotalámica), con la consiguiente síntesis de andrógenos y estrógenos *(retroalimentación positiva),* que hacen que la cifra de LH aumente con rapidez hasta el valor máximo: pico de **LH** del día **14** (A2). Unas 10 horas más tarde se rompe el folículo y se libera el óvulo: ovulación. Si no se produjera este súbito aumento de LH o resultara insuficiente, no se produciría la ovulación, lo que impediría el embarazo.

**Fase** luteínica (A4): LH, FSH y los estrógenos hacen que el folículo se convierta en el cuerpo lúteo (o amarillo), que sólo produce cantidades progresivamente mayores de progesterona. En la fase inicial de la fase luteínica (A) los estrógenos y la progesterona *inhiben* la secreción de FSH y LH (de forma indirecta por la inhibición de GnRH), con un rápido descenso en sus niveles plasmáticos. Esta *retroalimentación negativa* hace que al final del ciclo las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progesterona disminuyan mucho (hacia el día 26) y se origine la hemorragia menstrual (v. 299 A2), poco antes de la cual aumenta de nuevo la secreción de FSH (A4).

Si durante la primera mitad del ciclo se administrara de forma artificial estrógenos *junto con* progestáge-nos, no se produciría la ovulación, principio fundamental de los anovulatorios («píldora»).

A. Regulación hormonal del ciclo menstrual


1
Fase folicular inicial al final del ciclo
Hipotálamo
Transmisor GnRH
Hipófisis
FSH
LH
Receptor de FSH
Receptor de LH
Andrógenos
Aroma-tasa
Progesterona
Estrógenos
Cohorte de folículos nuevos
Estrógenos
2
Fase folicular intermedia
Transmisor GnRH
FSH
LH
Andrógenos
Aroma-tasa
Inhibina
Teca
Granulosa
Óvulo
Estrógenos
Folículo dominante
Útero, entre otros
3
Fase folicular tardía
Transmisor GnRH
FSH
LH
Día 14, pico de LH
Andrógenos
Aroma-tasa
Progesterona
Estrógenos
Ovulación
Útero, entre otros
4
Fase lútea
Transmisor GnRH
FSH
LH
Cuerpo lúteo (= amarillo)
Estrógenos
Progesterona
Útero, entre otros
Hacia
Estimula
Inhibe

(En parte según H.-P. Leichtweiß)

## Estrógenos

Los esirógenos (E) son hormonas esteroideas de 18 átomos de C, que se sintetizan a partir del 17-cetosteroide, androstenodiona, en parte a través de la testosterona (v. 295, A). Se sintetizan a nivel *ouárico* (células de la teca y la granulosa), en la *placenta* (v. 304). en la *corteza suprarrenal* y en las *células intersticiales de Leydig* testiculares (v. 306). En algunas células diana se produce la conversión de la testosterona en estradiol. actuando en esta forma sobre las mismas.

Además del estrógeno más importante, *estradiol* **($E_2$),** existen la *estrona* **($E_1$) y** el estrio/ **($E_3$),** con cierta eficacia, aunque menor (eficacia relativa $E_2$:Ei:$E_3$ = 10:5:1). Estos E (y la testosterona) se transportan **en la** sangre unidos a la *globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).* El principal producto de la degradación de $E_2$ es $E_3$.

El $E_2$ administrado por vía oral resulta casi ineficaz, porque el primer paso hepático lo elimina casi por completo de la sangre, por lo que los estrógenos **orales** deben tener otra estructura química para garantizar su eficacia.

Efectos. *Los E* son fundamentales para el desarrollo de los caracteres genitales femeninos, aunque no en el mismo grado que los andrógenos para el masculino (v. 306). Para que la progesterona pueda actuar con normalidad se necesita la acción previa de los E (a nivel uterino, etc.). Otras acciones fundamentales de los estrógenos incluyen: * Durante el ciclo menstrual (v. 298 y tabla) los E estimulan la maduración del folículo ova-rico. A nivel uterino estimulan la proliferación de la mucosa uterina y refuerzan la contracción de la musculatura. En la vagina condicionan la producción de un moco viscoso y facilitan el desprendimiento de las células epiteliales ricas en glucógeno. El glucógeno permite que los bacilos de Dóderlein produzcan más ácido láctico, lo que reduce el pH vaginal hasta 3,5-5,5, disminuyendo el riesgo de infecciones. El orificio cervical externo con su íapón *de moco* constituye una barrera que impide la entrada de los espermatozoides en el útero. Los estrógenos modifican la consistencia de este moco, de forma que al final de la ovulación se favorece la entrada de los espermatozoides aumentando su semivida. # Durante la fecundación los estrógenos preparan a los espermatozoides (dentro del organismo femenino) para su entrada en el óvulo *(capacitación)* y regulan la velocidad de desplazamiento del óvulo por la trompa. » Efectos extragonadales: los E estimulan durante la pubertad el desarrollo de las mamas, las modificaciones vaginales, el reparto de la grasa subcutánea y (en colaboración con los andrógenos) la distribución del vello púbi-co y corporal. Además, los E aumentan la *coagulabilidad de Ia sangre,* lo que aumenta el riesgo de trombosis cuando se toman anticonceptivos, y además causan retención de sales y agua a nivel renal, lo que produce edema local y se emplea a nivel cosmético para estirar la piel con pomadas que contienen estrógenos. A nivel óseo los E detienen el crecimiento longitudinal, aceleran el cierre de las epífisis (también en los hombres) y estimulan la actividad osteoblástica. La falta de estrógenos tras la menopausia determina pérdida de la masa ósea (osteoporosis,). Además, los E reducen la concentración de LDL aumentando las de VLDL y HDL (v. 254 y s.), lo que justifica que en las mujeres la arteriosclerosis sea menos frecuente antes de la menopausia que en el hombre. Los E adelgazan y debilitan la piel, reducen las glándulas y aumentan el depósito de grasa en el subcutáneo. También afectan múltiples funciones del SNC, como las relaciones sexuales y sociales, el patrón psíquico de reacción, etc.

Concentraciones plasmáticas de estradiol y progesterona (ng/ml):

| Fase | Estradiol | Progesterona |
|---|---|---|
| Mujer<br>Fase folicular inicial<br>Fase folicular media o tardía Ovulación Fase luteínica media<br>Embarazo 1 d después del parto | 0,06 0,1 =><br>0,4<br>0,4 0,2 7-14 | 0,3<br>1<br>2 8-16 4,0 =><br>130 20 |
| Hombre | 0,05 | 0,3 |

## Progesterona

La hormona gestagénica más eficaz (que man-[tiene el embarazo) es la progesterona (P), una hormona esteroidea con 21 átomos de carbono, que se sintetiza a partir del colesterol pasando por la pregnenolona (v. 295). Los lugares *de síntesis* son el cuerpo *lúteo,* el *folículo,* la *placenta* (v. 304) y. en el hombre, la corteza suprarrenal. Esta hormona se transporta en el plasma (igual que el cortisol) unida a la globulina transportadora del cortisol (CBP = transcortina). Igual que $E_2$, la P se destruye en gran parte tras el primer paso hepático, lo que explica la ineficacia tras su administración oral. El producto del catabolismo de la progesterona es el pregnandiol.

Efectos. La *función principal* de la P es preparar el tracto genital femenino para la recepción y crecimiento del óvulo fecundado y mantener **el embarazo** (v. tabla). La P antagonize muchas funciones de los **E,** de forma que para muchas de sus acciones hace falta una acción previa (aumento de los receptores de P inducido por **E** en la fase folicular) o simultánea de los **E** (crecimiento mamario).

**4 El** útero es el principal órgano diana de la P. Tras un efecto previo de los **E.** la P estimula el crecimiento de la musculatura uterina (miometrio). actúa también sobre la mucosa uterina (endometrio). que ha proliferado por efecto de los **E** (v. 298). iniciando la secreción **y** modificando la vascularización **y** el contenido en glucógeno: cambio de un endometrio proliferativo a otro secretor (máximo al 22 día del ciclo). En ese momento la P resulta fundamental para la posible anidación del óvulo fecundado. Además, la P reduce la actividad miometrial, algo esencial durante el embarazo. **A** nivel cervical la P reduce el orificio cervical externo **y** modifica la consistencia del moco, haciéndolo prácticamente impermeable a los espermatozoides.

» En el **SNC** las dosis altas de P (de su producto de degradación pregnenolona) tienen un efecto anestésico. La P facilita la aparición de crisis epilépticas, tiene un efecto termogénico (que aumenta la temperatura basal, v. 298) y posiblemente causa las alteraciones del comportamiento y la depresión previa al inicio de la hemorragia menstrual y al final del embarazo.

» A nivel renal la P inhibe la acción de la aldosterona, Io que aumenta la excreción de NaCl.

La P inhibe en Ia fase iuteinica Ia liberación de LH. Si se administran gestágenos con progesterona durante Ia fase folicular, esta inhibición impide Ia ovulación, Io que, unido a su efecto sobre el cervix y Ia capacitación del espermatozoide (v. 302), justifica su efecto anticonceptivo («mini-pildora»).

## Prolactina, oxitocina

La secreción de prolactina **(PRL)** se inhibe por la pro/actostatma (PIH, idéntica a la dopamina) y se estimula por la *tireoliberina* **(TRH)** (v. 270). La PRL aumenta en hombres y mujeres la liberación de PlH hipotalámica (retroalimentación negativa). $E_2$ y P inhiben la liberación de PIH (igual que en el caso de GnRH de forma indirecta por un transmisor), de forma que la secreción de PRL aumenta durante la segunda mitad del ciclo y el embarazo. En la mujer, la PRL (junto con E, P. glucocorticoides e insulina) estimula durante el embarazo el desarropo mamario y la /actogénesis (producción láctea). Durante la lactancia, la succión del pezón materno *(estímulo succiona!)* desencadena una intensa secreción de PRL: **reflejo** lactacional. También se secreta más oxitocina, que permite por un lado **la** eyección de la leche **y** por otro desencadena intensas contracciones uterinas, lo que facilita la expulsión de los loquios retenidos tras el parto. Cuando se interrumpe la lactancia, disminuyen los niveles de PRL **y** desaparece con rapidez la producción láctea.

Hiperprolactmemia El estrés y determinados fármacos inhiben Ia liberación de PIH, aumentando Ia de PRL. La *hiperpolactinemia* se puede producir por un *hipotiroidismo* (v. 288), ya que los niveles altos de TRH estimulan Ia liberación de PRL. En las mujeres Ia hiperprolactinemia determina una producción láctea independiente del embarazo (ga-*lactorrea) e* inhibe Ia ovulación. Este efecto ha sido empleado por varios pueblos como método anticonceptivo, ya que cuando Ia madre amamantaba *a* sus hijos mucho tiempo no era fértil (con frecuencia).

## Regulación hormonal del embarazo y el parto

Además de otras funciones (v. 220). la **placenta** cubre las necesidades hormonales durante el embarazo, aunque sobre todo al principio también resultan fundamentales las hormonas del ovario materno **(A).**

**Hormonas** placentarias. La placenta produce **HCG** (gonadotropina coriónica humana), cortico/iberina **(CRH),** estrógenos **(E),** *progesterona* (P), HPL, POMC (v. 280), etc. La más importante es la HCG, que aumenta mucho desde el primer trimestre (período de tres meses siguientes a la ultima hemorragia menstrual), durante e! cual se encuentra controlada por la HPL y CRH maternas, hasta el tercer trimestre (B). Las hormonas placentarias se encuentran tanto en el organismo fetal como en el materno y. dada la estrecha relación entre los organismos fetal y materno y la placenta, se habla de unidad fetoplacenta ría (A).

La HCG se encarga de a) estimular la producción de DHEA, DHEA-S y otros esteroides en ¡a corteza suprarrenal del feto: b) impedir ei desarrollo del folicuio en ei ovario materno (como antes LH). y c) mantener la producción de P y E en el cuerpo *lúteo* (Al) Después de la sexta semana ya no se necesita esta última acción, ya que la placenta sintetiza cantidades suficientes de E y P.

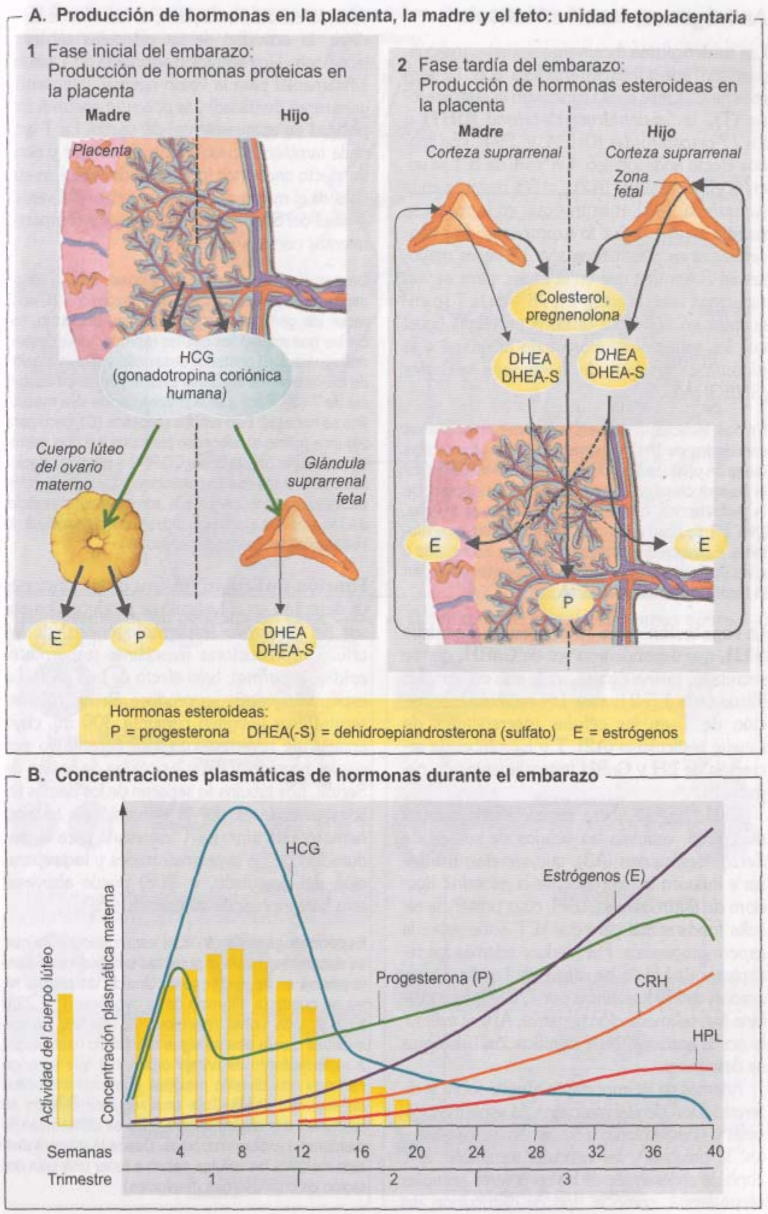
La mayoría *tis* las **pruebas del embarazo** se basan en Ia *demostración de HCG en Ia orina* (6-8 semanas después de la fecundación). Como durante el embarazo se produce un aumento importante de Ia secreción de P y E (v. tabla en pág. 302), también aumenta Ia excreción en orina de estas hormonas y sus productos de degradación, estriol y pregnandioí, cuya determinación también indica gestación.

A diferencia de otros órganos endocrinos, la placenta depende para la producción de hormonas esteroideas P y E del aporte *de las sustancias precursoras necesarias* (colesterol o andrógenos; v. 294) por parte de la corteza suprarrenal fetal o materna (A2) ¡en el feto este órgano tiene una zona fetal y otra adulta (ZF, ZA) y su tamaño es doble que el del riñon]. *La* placenta toma el coiesterol y la pregnenolona y sintetiza P. que regresa a la corteza suprarrenal fetal, donde se convierte en deri/droepiandrosteroña en la ZF y después en su sulfato (DHEA-S). Ambas sustancias llegan a la placenta, donde se sintetizan E. En el *testículo* del feto varón se convierte la P en íestosferona.

La concentración de **HPL** (lactógeno placentario hu-mano = HCS = somatotropina coriónica humana) aumenta de forma constante durante ei embarazo. El HPL estimula, igual que Ia prolactina (v. 303). e¡ crecimiento mamario y Ia producción de leche y también, igual que STH (v. 280), el crecimiento y desarrollo en general. Parece que una función importante del HPL es *aumentarla glucemia materna.*

En la regulación hormonal del parto tiene] gran importancia Ia CRH *sintetizada en IaI placenta.* Su concentración en la sangre ma-j terna aumenta de forma exponencial desde IaJ 12 semana de gestación y se sabe que antes de un parto prematuro lo hace con más rapidez y antes de uno postérmino con más lentitud que en un parto a término normal, lo que sugiere que el tempo de producción de CRH placenta-ria condiciona la duración del embarazo. Esta CRH estimula a) la secreción de ACTH en la hipófisis fetal, de forma que la ZA de la suprarrenal fetal sintetiza más colesterol. que a su vea estimula la liberación de CRH (retroalimenta-cion positiva) y facilita la maduración pulmonar, y b) en la ZF de ¡a suprarrenal fetal aumenta la producción de DHEA y DHEA-S, a partiH de los cuales la placenta sintetiza E.

La concentración de E maternos aumenta de forma empinada al final del embarazo y anH tagoniza los efectos de la P mantenidos durante el mismo: E induce en la musculatura uterina la presencia de receptores para *la oxitocina* (v. 303). de receptores a$_r$adrenérgicos (v. 84 y s.) y de uniones en hendidura (v. 16 y s.). Además se produce la despolarización de las células uterinas, aumentando la excitabilidad uterina. Además, estimufa (a síntesis de *P,* que inducen las colagenasas, que debilitan e'l colágeno cervical. Los sensores de distensión uterinos responden al aumento de tamaño y a los movimientos fetales, lo que se transmite por vía nerviosa hacia el hipotálamo, aumentando *la secreción de oxitocina,* con el consiguiente aumento de contracciones uterinas (retroalimentación positiva). Las uniones en hendidura se encargan de «concertar» la excitación espontánea de las células marcapasos aisladas en el fondo, de forma que se pueda distender todo el miometrio (a 2 cm/s) (v. 70).


A. Producción de hormonas en la placenta, la madre y el feto: unidad fetoplacentaria
1 Fase inicial del embarazo: Producción de hormonas proteicas en la placenta
Madre
Hijo
Placenta
HCG (gonadotropina coriónica humana)
Cuerpo lúteo del ovario materno
Glándula suprarrenal fetal
E
P
DHEA DHEA-S
2 Fase tardía del embarazo: Producción de hormonas esteroideas en la placenta
Madre
Corteza suprarrenal
Hijo
Corteza suprarrenal
Zona fetal
Colesterol, pregnenolona
DHEA DHEA-S
DHEA DHEA-S
E
E
P
Hormonas esteroideas:
P = progesterona DHEA(-S) = dehidroepiandrosterona (sulfato) E = estrógenos
B. Concentraciones plasmáticas de hormonas durante el embarazo
Actividad del cuerpo lúteo
Concentración plasmática materna
HCG
Estrógenos (E)
Progesterona (P)
CRH
HPL
Semanas
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Trimestre
1
2
3

## Andrógenos, función testicular

Los **andrógenos** (hormonas sexuales masculinas) son hormonas estero/deas con 19 átomos de C. Entre ellos se incluyen la *testosterona* **(T),** la *5a-dehidrotestosterona* **(DHT)** y los *17-cetosteroides* (DHEA, v. 294), con menos efecto androgénico. Un 95% de la T se secreta en el *testículo* (A2) y el 5% restante en la suprarrenal (Al), mientras que en la mujer se secreta en el ovario *y Ia suprarrenal.* Las concentraciones plasmáticas son 15 veces mayores en el hombre que en la mujer, pero se van reduciendo con la edad. Un 98% de la T se encuentra en la sangre unida a proteínas (igual que los esteroides), sobre todo albúmina y la *globulina ligadura de hormonas sexuales (SHBG)* (A2).

En los testículos también se secretan pequeñas cantidades de DHT y estradiol ($E_2$). En las células diana se producen grandes cantidades de DHT (por Ia 5a-reductasa) y $E_2$ (por Ia aromatasa) a partir de Ia testosterona, que pasan desde ellas al plasma. DHT y T se ligan a los mismos receptores intracelu-lares. $E_2$ también es activo en el varón, sobre todo a nivel epifisario, en Ia preparación del eyaculado, en Ia hipófisis y en el hlpotálamo.

La **regulación** de **la** secreción de **T** se debe a **LH,** que depende a su vez de **GnRH,** que se secreta de forma rítmica, igual que en la mujer (ritmo cada 1,5-2 horas). LH estimula la secreción de T en las *células intersticiales de Leydig* testiculares (A2). T y $E_2$ inhiben la secreción de LH y GnRH (retroalimentación negativa).

**FSH,** que se libera también bajo control de GnRH, estimula las *células de sostén de Sertoli* testiculares (A3), que secretan **inhibiría** e inducen la expresión de la *proteína ligadora de andrógenos (ABP),* cuya presencia resulta fundamental para que la T actúe sobre la *espermatogénesis.* FSH induce además los receptores de LH en las células de Leydig. La secreción de FSH se inhibe por T, DHT, $E_2$ e inhibina (retroalimentación negativa; A) y se estimula por la acíiuina, cuya significación fisiológica se desconoce.

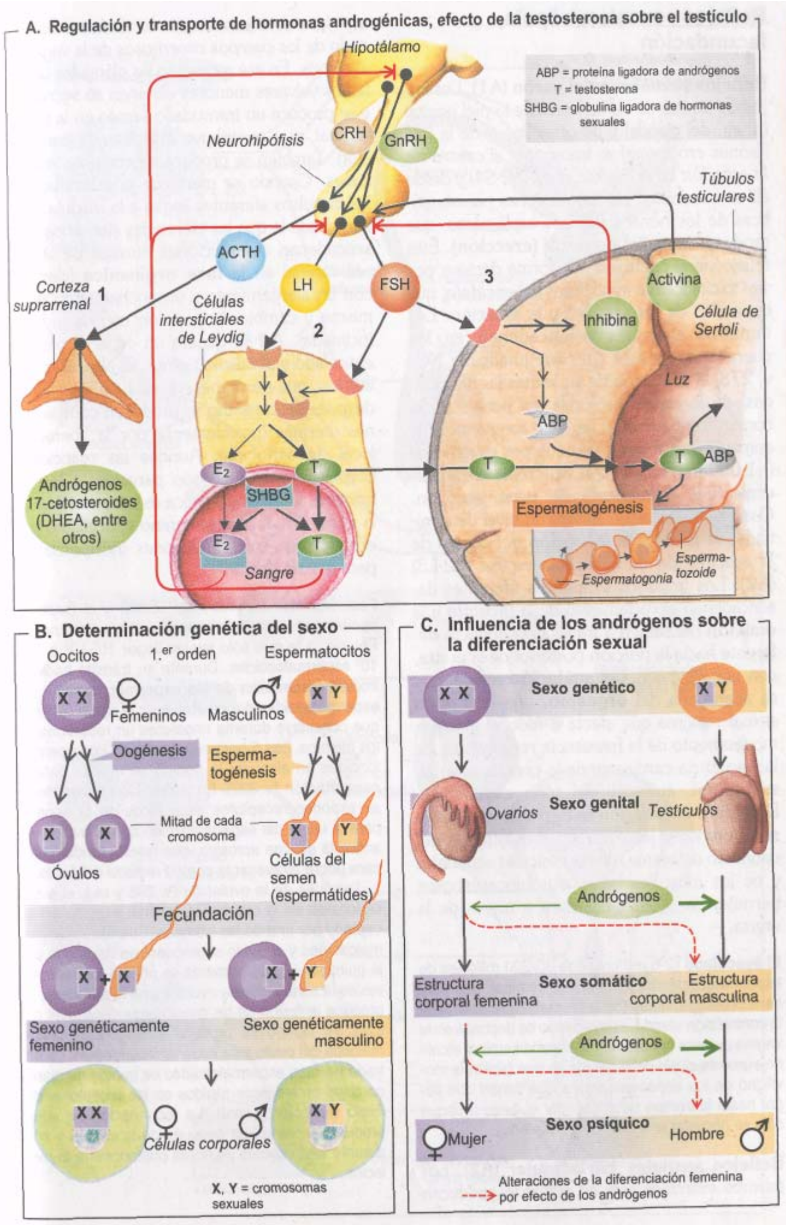
Además de su importante efecto sobre la diferenciación genital masculina, la espermatogénesis y el crecimiento y desarrollo de los genitales, la próstata y las vesículas seminales, la T controla el desarrollo de los *caracteres sexuales secundarios,* como el tipo de distribución del vello, la estructura corporal, el tamaño de la laringe, la actividad de las glándulas sebáceas (acné), etc. Una secreción adecuada de T resulta fundamental para la *libido* normal, la poteníia *generandi* (fertilidad) y la poíentia *coeundi* (capacidad de apareamiento) del varón. La T estimula también la producción *de sangre* y tiene un efecto *anabólico* (productor de tejido), lo que justifica el mayor desarrollo muscular del varón. A nivel del SNC también condiciona comportamientos como la agresividad.

**Desarrollo y diferenciación sexual.** Tras Ia determinación del sexo genético *(cromosomico)* (B) aparecen las gónadas correspondientes al mismo, hacia las que migran las células reproductoras *(esper-matogonias).* El posterior desarrollo y diferenciación de los caracteres sexuales será femenino en ausencia de T (C). Para que Ia diferenciación sea masculina se necesita T en ambos procesos (C), pero para algunos (como el descenso testicular hacia el escroto) hace falta otro factor (¿CGRP? = péptido relacionado con el gen de Ia calcitonina). Una producción excesiva de andrógenos o Ia administración artificial de los mismos *(¡anabolizantes!)* puede producir Ia virilización del cuerpo femenino (C).

Función testicular. Además de las funciones ya descritas, en el testículo se producen los pasos del desarrollo *(espermatogénesis)* de las células reproductoras masculinas *(espermatozoides, esperma),* bajo efecto de la T (A3). La espermatogénesis se produce en los *túbulos seminíferos* (longitud conjunta 300 m), cuyo epitelio de revestimiento está constituido por células reproductoras y las células de sostén de Sertoli. Los túbulos se separan de los demás tejidos testiculares por la denominada *barrera hematotesticular.* La T (necesaria para la maduración de los espermatozoides y la preparación del eyaculado, v. 308) puede atravesar esta barrera cuando va unida a ABP.

**Espermatogénesis** (B). Las esparmatogonias que se desarrollan hasta Ia pubertad se dividen mediante mitosis en un primer paso. Una de las células hijas se queda (a diferncia de Ia ovogénesis, v. 298) toda Ia vida como reservorio de células madre, mientras que Ia otra se sigue dividiendo hasta llegar a *espermatocito de primer orden,* del que se originan tras una división meiotica dos *espermatocitos de segundo orden.* Tras una segunda división se producen dos *espermátides,* que se diferencian finalmente a espermatozoides. Desde Ia primera división meiótica las células pasan a tener una sola dotación de cromosomas (haploides).

Tabla 11.20 Andrógenos, función testicular



A. Regulación y transporte de hormonas androgénicas, efecto de la testosterona sobre el testículo

Hipotálamo
ABP = proteína ligadora de andrógenos
T = testosterona
SHBG = globulina ligadora de hormonas sexuales
Neurohipófisis
CRH
GnRH
Túbulos testiculares
ACTH
LH
FSH
3
Activina
Corteza suprarrenal
1
Células intersticiales de Leydig
2
Inhibina
Célula de Sertoli
Luz
ABP
E2
T
SHBG
T
T
ABP
Andrógenos 17-cetosteroides (DHEA, entre otros)
E2
T
Sangre
Espermatogénesis
Espermatogonia
Espermatozoide

B. Determinación genética del sexo

Oocitos
1.er orden
Espermatocitos
X X
Femeninos
Masculinos
X Y
Oogénesis
Espermatogénesis
X
X
Mitad de cada cromosoma
X
Y
Óvulos
Células del semen (espermátides)
Fecundación
X + X
X + Y
Sexo genéticamente femenino
Sexo genéticamente masculino
X X
Células corporales
X Y
X, Y = cromosomas sexuales

C. Influencia de los andrógenos sobre la diferenciación sexual

X X
Sexo genético
X Y
Ovarios
Sexo genital
Testículos
Andrógenos
Estructura corporal femenina
Sexo somático
Estructura corporal masculina
Andrógenos
Mujer
Sexo psíquico
Hombre
Alteraciones de la diferenciación femenina por efecto de los andrógenos

## Reflejos sexuales, cópula, fecundación

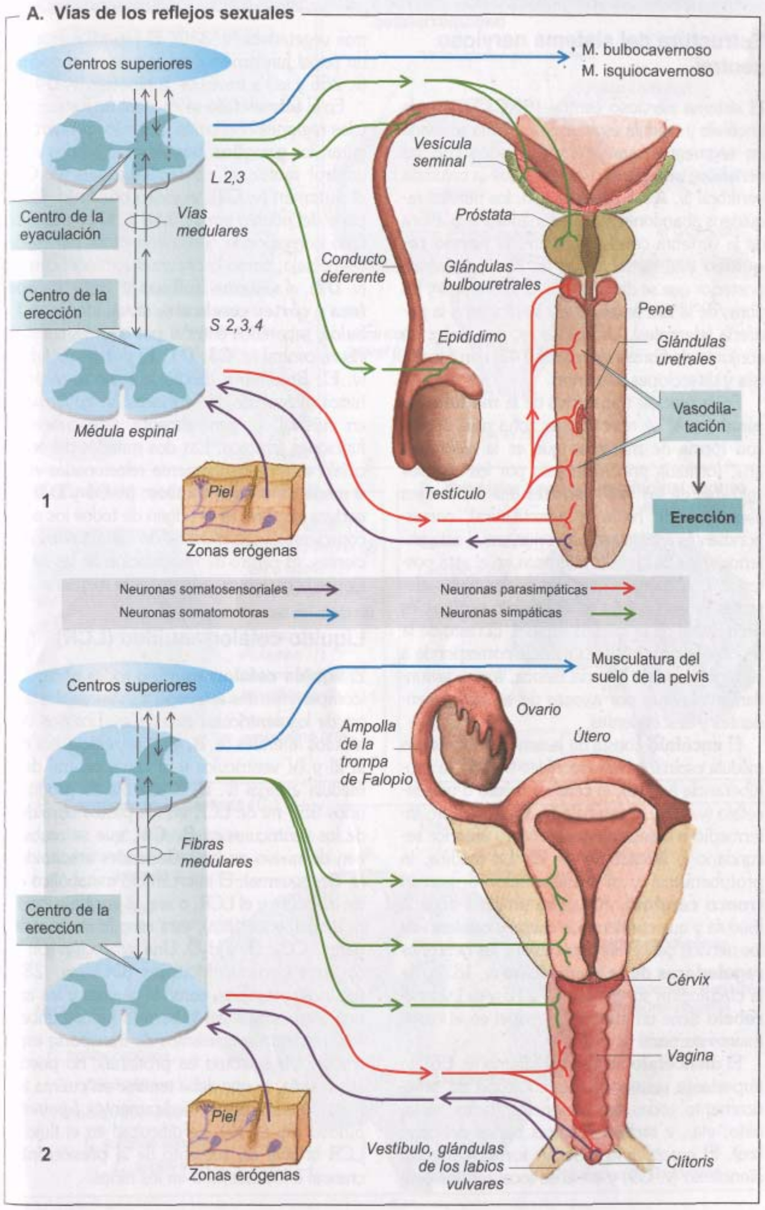
**Reflejos sexuales en el varón** (Al). Los impulsos táctiles de los sensores de la piel genital (p. ej., del glande) y de otras zonas de la piel *(«zonas engerías»)* se transmiten al centro *de Ia erección* en la médula sacra (S2-S4) y desde allí se transmiten por las neuronas parasimpáticas de los nervios pélvicos esplácnicos, que producen la excitación sexual (erección). Este reflejo viene controlado de forma decisiva por vías excitadoras e inhibidoras del *encéfalo,* que dependen de los sentidos y la situación. Los impulsos eferentes desencadenan en los cuerpos cavernosos del pene (mediante NO; v. 278) la dilatación de las ramas (a. helicinadas) de la arteria profunda del pene, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo. Así aumenta la presión en los cuerpos cavernosos (< 1.000 mm Hg), lo que determina el endurecimiento y estiramiento del pene: erección. Cuando la excitación supera un nivel determinado, se produce la actuación del centro de *Ia* eyacu/ación de la médula espinal (L2-L3) (A2). Los impulsos simpáticos eferentes desencadenan el vaciamiento de la próstata y la emisión del semen a través del conducto deferente hacia la porción posterior de la uretra, con la consiguiente eyaculación refleja, que se acompaña del **orgasmo,** una excitación sexual máxima que afecta a todo el organismo (aumento de la frecuencia respiratoria, de la frecuencia cardíaca **y** de la presión arterial, sudoración, aumento del tono esquelético). Durante la eyaculación se cierra el esfínter vesical interno **y** las contracciones rítmicas del conducto deferente, de las vesículas seminales **y** de los músculos bulbo e isquiocavernosos permiten la salida del semen a través de la uretra.

El **eyaculado** (2-6 mi) contiene 35-200 millones de espermatozoides/mi y el *plasma seminal,* que contiene prostaglandinas (de Ia próstata) que estimulan Ia contracción uterina. El eyaculado se deposita en Ia vagina durante Ia **copula** y el plasma seminal alcalino aumenta el pH de Ia misma, Io que facilita Ia movilidad de los espermatozoides que tienen que llegar hasta Ia trompa para fecundar el óvulo (aunque sólo se necesita una célula para hacerlo).

**Reflejos sexuales** en **la mujer** (A2). Los mismos estímulos que en el varón producen una /ase de *erección* por un aumento del llenado de los cuerpos cavernosos de la vagina y el clitoris. En ese momento las glándulas de los labios vulvares menores eliminan su secreción y se produce un transudado seroso en la pared vaginal, que contribuye a facilitar la penetración. También se produce erección de los pezones. Cuando se mantiene la estimulación, los impulsos aferentes llegan a la médula lumbar, desde la que las eferencias simpáticas desencadenan contracciones rítmicas de la pared vaginal en la **fase orgásmica** (climax), con un alargamiento y ensanchamiento de la misma y cambio de posición uterina (menos inclinada). Así se genera un espacio para el eyaculado y al mismo tiempo se abre el cuello uterino, que permanecerá así 1/2 hora. Poco después del orgasmo se producen contracciones uterinas (posiblemente por la liberación local de oxitocina). Aunque las reacciones corporales asociadas son parecidas a las del hombre, la fase orgásmica es muy variable en la mujer. En el caso femenino el orgasmo y la erección no son condiciones indispensables para la *concepción.*

**Fecundación.** La unión del semen y el óvulo se suele producir en Ia *ampolla de Ia trompa de Falopio, a* Ia que sólo suelen llegar $10^2$-$10^3$ a $10^7$-$10^a$ espermatozoides. Durante su tránsito hacia Ia trompa **(ascensión de** los **espermatozoides),** los espermatozoides deben atravesar el moco cervical, que constituye durante unos días un reservorio de los mismos. Las 5 horas que emplean los espermatozoides en alcanzar Ia trompa se utilizan para Ia **capacitación** (v. 302). En Ia **reacción** acrosómica se exponen receptores específicos de Ia especie para Ia unión del espermatozoide con el óvulo y se activa Ia enzima acras/na, que resulta fundamental para poder atravesar Ia *corona radiada* del óvulo.

Después de Ia ovulación (v. 298 y ss.), el óvulo se localiza en Ia cavidad abdominal y desde allí es captado por una de las trompas. Cuando los espermatozoides y el óvulo se encuentran (facilitado por Ia quimiotaxis), los primeros se unen a los receptores de Ia zona *pelúcida* ovular y uno Ia atraviesa; se produce Ia fusión de las membranas de ambas células. Al tiempo se produce Ia segunda división meiótica del óvulo y se inicia Ia *fecundación.* La entrada de más espermatozoides se impide mediante cambios proteolíticos rápidos en los receptores del óvulo **(reacción zonal).** La fecundación se suele producir el primer día después de Ia cópula y sólo durante las primeras 24 horas posteriores a Ia ovulación.


A. Vías de los reflejos sexuales
Centros superiores
M. bulbocavernoso
M. isquiocavernoso
Vesícula seminal
L 2,3
Centro de la eyaculación
Vías medulares
Próstata
Conducto deferente
Glándulas bulbouretrales
Centro de la erección
S 2,3,4
Pene
Epidídimo
Glándulas uretrales
Vasodilatación
Médula espinal
Piel
1
Testículo
Erección
Zonas erógenas
Neuronas somatosensoriales
Neuronas somatomotoras
Neuronas parasimpáticas
Neuronas simpáticas
Centros superiores
Musculatura del suelo de la pelvis
Ovario
Ampolla de la trompa de Falopio
Útero
Fibras medulares
Centro de la erección
Cérvix
Vagina
Piel
2
Vestíbulo, glándulas de los labios vulvares
Clítoris
Zonas erógenas

# Sistema nervioso central y sentidos

## Estructura del sistema nervioso central

**El** sistema nervioso central **(SNC)** consta de encéfalo **y** médula espinal. Esta última se divide en segmentos que **se** corresponden con las vértebras, aunque es más corta que la columna vertebral (v. **A). A** pesar de ello, los nervios raquídeos abandonan el canal medular a la altura de la vértebra correspondiente. **El nervio** raquídeo está formado por las fibras de la raíz posterior **que** se dirigen al SNC (aferentes) **y** las fibras de la raíz anterior que **se** dirigen a la periferia (eferentes). Un nervio es, por tanto, un conjunto de fibras nerviosas **(v.** 42) con funciones **y** direcciones diferentes.

En la sección transversal de la médula espinal (v. A) se aprecia una zona más oscura con forma de mariposa que es la sustancia gris, formada principalmente por los cuerpos celulares de las vías eferentes (que se dirigen esencialmente hacia la musculatura), correspondientes a las motoneuronas, en el asta anterior, y los de las interneuronas en el asta posterior. Los cuerpos celulares de las fibras aferentes se encuentran en el *ganglio espinal,* es decir, fuera de la médula espinal. El resto de la sección transversal de la médula corresponde a la denominada sustancia blanca, formada fundamentalmente por axones de las vías ascendentes y descendentes.

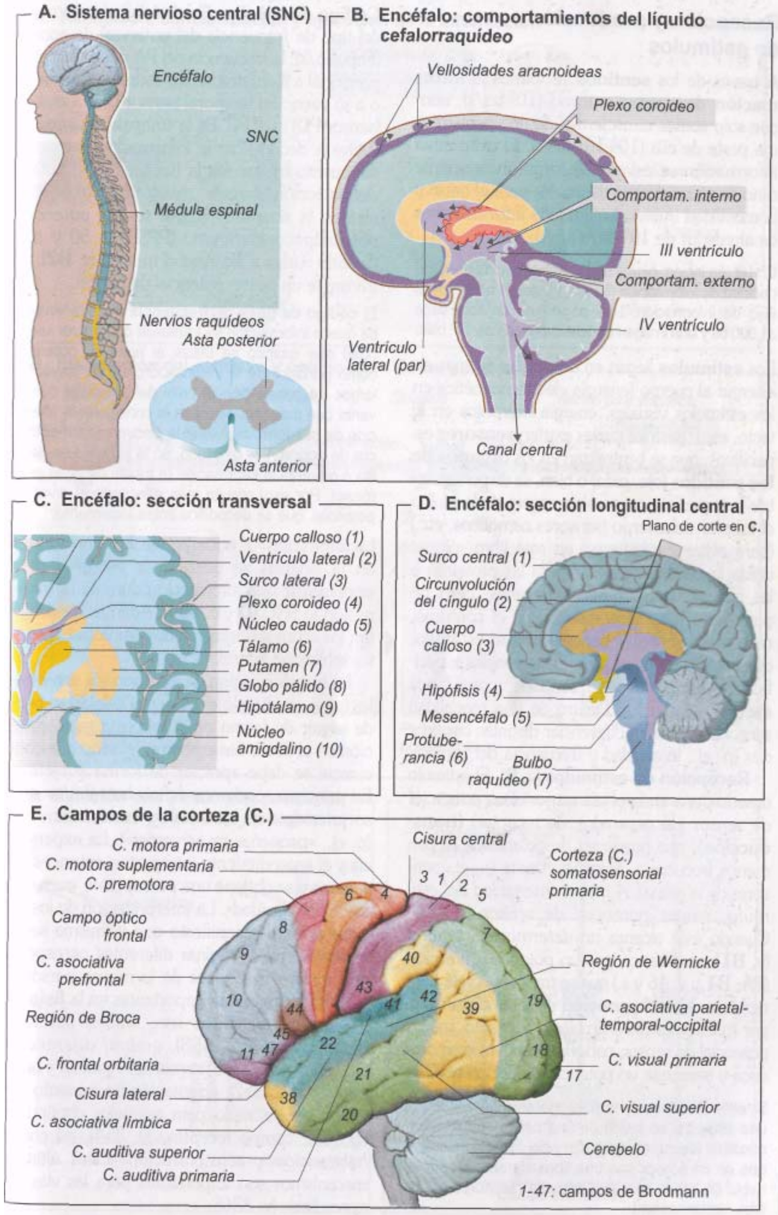
El **encéfalo** consta de la prolongación de la médula espinal o bulbo raquídeo (v. D7), la protuberancia (v. D6), el cerebro medio o mesencéfalo (v. D5), el cerebelo (v. E), el cerebro intermedio o diencéfalo **y** el cerebro anterior secundario o telencéfalo (v. E). La médula, la protuberancia **y** el mesencéfalo forman el tronco **cerebral,** estructura similar a la de la médula **y** que contiene los cuerpos celulares de los nervios del cerebro (núcleos) **y** las neuronas reguiadoras de **la** respiración (v. 132) **y** de la circulación sanguínea (v. 212 **y ss.).** El **cerebelo** tiene un importante papel en el movimiento corporal (v. 326 **y** ss.).

El diencéfalo tiene en el *tálamo* (v. **C6)** un importante centro de interconexión de prácticamente todas las aferencias (tacto, vista, oído, etc., e incluso de otras partes del cerebro). El hipotálamo también forma parte del diencéfalo (v. C9) y en él se localizan los centros vegetativos (v. 330). El hipotálamo juega un papel fundamental en el sistema endocrino (v. 266 y ss.) a través de la hipófisis (v. D4).

En el telencéfalo se encuentran los *núcleos* y las *regiones corticales.* Entre los primeros figuran los ganglios **básales** implicados en el control motor, el *núcleo caudado* (v. C5), el putamen (v. C7), el globo pálido (v. C8) y parte del *núcleo amigdalino* (v. **ClO).** Este último corresponde, junto con otras partes del telencéfalo, como la circunvolución del cíngulo (v. D2), al sistema límbico (v. 330). La corteza o córtex **cerebral** se divide en cuatro lóbulos, separados entre sí por cisuras, como la cisura central (v. C3, **Dl, E) y** la cisura lateral (v. **E).** Brodmann dividió la corteza en áreas histológicamente diferenciadas (v. **E,** números **en** cursiva), y, generalmente, con diferentes funciones también. Las dos mitades del telencéfalo están estrechamente relacionadas entre **sí** mediante el cuerpo calloso (v. Cl **y** D3). La corteza cerebral es el origen de todos los actos conscientes **y** de muchos de los actos inconscientes, es centro de recopilación de las sensaciones conscientes, asiento de la memoria, etc.

## Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El líquido cefalorraquídeo rodea al cerebro (compartimientos externos) y se encuentra dentro de los ventrículos cerebrales. Los dos ventrículos laterales (v. B, C2) se relacionan con el III y IV ventrículos y el canal central de la médula espinal (v. B). Cada día se producen unos 650 mi de LCR en los plexos ceroideos de los ventrículos (v. B, C4), que se reabsorben de nuevo en las vellosidades aracnoideas (v. B, esquema). El intercambio metabólico entre la sangre y el LCR, o sea, el encéfalo (barrera hematoencefálica), está muy limitado, salvo para el $CO_2$, $O_2$ y $H_2O$. Una excepción son los órganos circunventriculares (OCV; v. 280). Algunas sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, atraviesan la barrera hematoencefálica mediante mecanismos de transporte específicos. Otras, como las proteínas, no pueden atravesarla, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de administrar medicamentos *(«penetrabilidad del LCR»).* La dificultad en el flujo de LCR origina un aumento de la presión intracraneal e *hidrocefalia* en los niños.


A. Sistema nervioso central (SNC)
Encéfalo
SNC
Médula espinal
Nervios raquídeos
Asta posterior
Asta anterior
B. Encéfalo: comportamientos del líquido cefalorraquídeo
Vellosidades aracnoideas
Plexo coroideo
Comportam. interno
III ventrículo
Comportam. externo
IV ventrículo
Ventrículo lateral (par)
Canal central
C. Encéfalo: sección transversal
Cuerpo calloso (1)
Ventrículo lateral (2)
Surco lateral (3)
Plexo coroideo (4)
Núcleo caudado (5)
Tálamo (6)
Putamen (7)
Globo pálido (8)
Hipotálamo (9)
Núcleo amigdalino (10)
D. Encéfalo: sección longitudinal central
Plano de corte en C.
Surco central (1)
Circunvolución del cíngulo (2)
Cuerpo calloso (3)
Hipófisis (4)
Mesencéfalo (5)
Protuberancia (6)
Bulbo raquídeo (7)
E. Campos de la corteza (C.)
C. motora primaria
C. motora suplementaria
C. premotora
Campo óptico frontal
C. asociativa prefrontal
Región de Broca
C. frontal orbitaria
Cisura lateral
C. asociativa límbica
C. auditiva superior
C. auditiva primaria
Cisura central
3
1
2
5
Corteza (C.) somatosensorial primaria
6
4
8
7
9
40
Región de Wernicke
43
42
10
44
41
39
19
C. asociativa parietal-temporal-occipital
45
22
11
47
18
C. visual primaria
17
21
38
20
C. visual superior
Cerebelo
1-47: campos de Brodmann

## Recepción y producción de estímulos

A través *de* los sentidos recibimos la información de nuestro entorno ($10^9$ bit/s), aunque sólo somos conscientes de una pequeñísima parte de ella (lOMO$^2$ bit/s). El resto de la información se asimila de forma inconsciente o no se utiliza. Por el contrario, para el habla y la movilidad (mímica) utilizamos informaciones de alrededor de $10^7$ bit/s (v. A).

Un **bit** (en inglés: *binary digit) es* una medida de la capacidad de información (8 bit = 1 byte); el bit/s mide el flujo de información. Una página de un libro tiene ±1.000 bit y una imagen de televisión más de $10^6$ blt/s.

Los estímulos llegan en *diferentes formas de energía* al cuerpo (energía electromagnética en los estímulos visuales, energía mecánica en el tacto, etc.), para las cuales existen **sensores** específicos, que se centralizan en los **órganos** de **los** sentidos (ojo, oído) o bien, se dispersan sobre la superficie corporal (sensores de la piel) o el interior del cuerpo (sensores osmóticos, etc.) (para evitar confusiones, en este libro sólo se utiliza la palabra *receptor* para las proteínas a las que se unen algunas hormonas, pero no para las células sensoriales). Por el contrario, cada célula sensorial tiene su *propio estímulo,* que produce siempre señales sensoriales específicas (modalidades de sentidos, como, por ejemplo, el sonido). Dentro de una modalidad sensorial se suelen diferenciar distintas *cualidades* (p. ej., intensidad y frecuencia del sonido). Recepción de **estímulos** (v. B). B estímulo desencadena en la célula sensorial un *potencial de sensor* (de generador, de receptor) (transducción), que puede ser despolarizante o, con menos frecuencia, hiperpolarizante (p. ej., sensores de Ia retina). *A mayor intensidad del estímulo, mayor potencial de sensor* (v. Cl). Cuando éste alcanza un *determinado umbral* (v. Bl), se desencadena un potencial de acción (PA; Bl y v. 46 y s.) que se transmite en la fibra nerviosa: transformación del estímulo. A mayor intensidad del estímulo y, por tanto, mayor potencial de sensor, con más *frecuencia* se provoca y transmite un potencial de acción (v. C2).

Sl entre el sensor y Ia fibra aferente se encuentra una sinapsis, se habla de una *célula sensitiva secundaria* (sensores del gusto y del sonido), mientras que en un sensor con una fibra aferente propia se habla de célula sensitiva primaria (sensores del olfato, nocisensores).

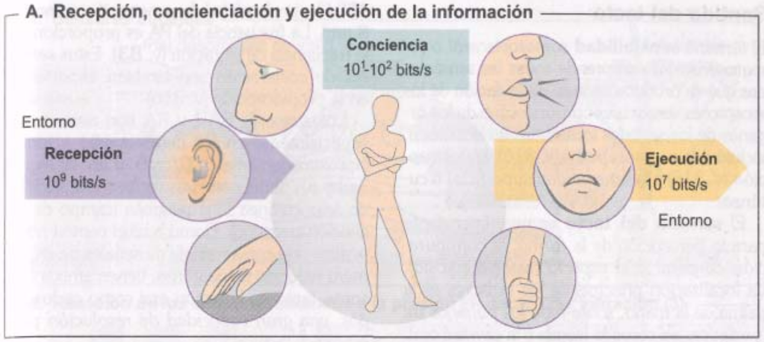
Código de **señales.** En el código de estímulos del tipo de *frecuencia* del potencial de acción (impulso/s), la frecuencia del PA puede ser proporcional a la intensidad del estímulo (sensor-P) o a su variación temporal (sensor-D) o a ambos (sensor-PD) (v. 314). En la sinapsis siguiente se vuelve a *decodificar* la información transmitida: cuanto mayor sea la frecuencia del potencial de acción aferente, más transmisor se liberará en la sinapsis y mayor será el *potencial postsináptico excitatario* (PPSE, v. 50 y ss.). Cuando vuelve a alcanzar el umbra/ (v. B2), se transmite un nuevo potencial de acción.

**El código de tipos de frecuencia** tiene Ia ventaja de que la información se transmite con mayor seguridad que cuando se utiliza el *nivel de* potencial como portador de la información; en los trayectos largos de conducción el nivel del potencial puede variar con más facilidad, con Ia consiguiente alteración de Ia información, que Ia *frecuencia* del potencial de acción. Por otro lado, en Ia sinapsis se debilita o refuerza Ia información (a través de otras neuronas). Por eso, resulta más adecuado el *nivel de* potencial, que se decodifica antes !ocalmente.

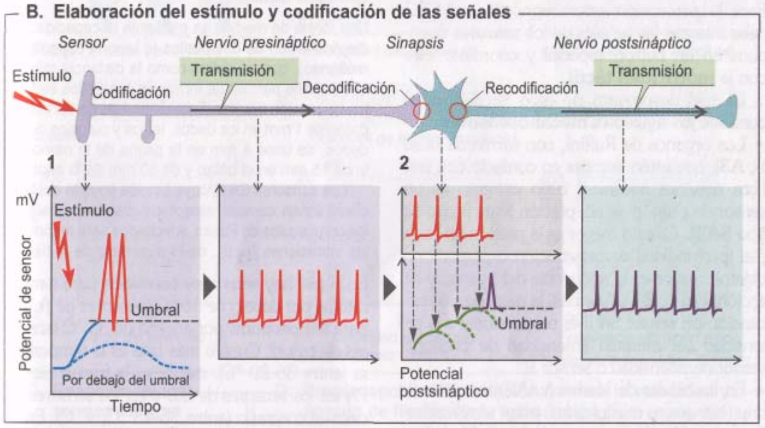
La inhibición o refuerzo de las conexiones en la sinapsis se utiliza, por ejemplo, para contrastar una información durante la transmisión al SNC (D y v. 354). Además, se debilitan los estímulos transmitidos demasiado pronto: inhibición lateral.

La transformación de los impulsos sensoriales (p. ej., midiendo el potencial celular) se puede seguir de forma *objetiva* hasta su integración en el SNC. Sin embargo, el salto a la conciencia se debe apreciar de forma subjetiua. En principio, podemos definir las seña/es sensoria/es (p. ej., «verde») y las sensaciones (p. ej., «pequeñas rayas verdes»). La experiencia y el entendimiento interpretan entonces los sucesos y se obtiene una *percepción:* «rama de abeto» o «Navidad». La interpretación de los dibujos pone de manifiesto que la misma señal sensorial puede originar diferentes percepciones, incluso tratándose de la misma persona.

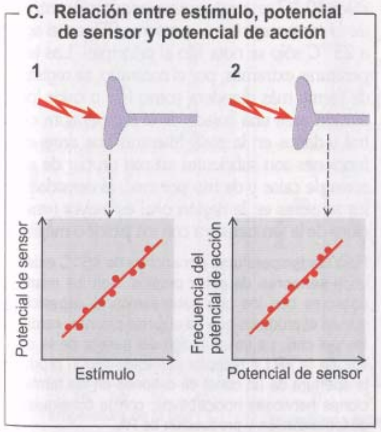
Otros conceptos importantes en la fisiología de los sentidos son: umbra/ *absoluto* (v. 340 y s.. 352, 358), *umbral diferencial* (v. 34 y s., 352, 368) sumación espacia/ *y temporal* (v. 52, 352), *adaptación* (incremento del umbral del estímulo para estímulos continuos; (v. 352), campo receptiuo (v. 354), así como habituación y sensibi/ización. Estos últimos mecanismos son importantes para las vías de aprendizaje (v. 336).



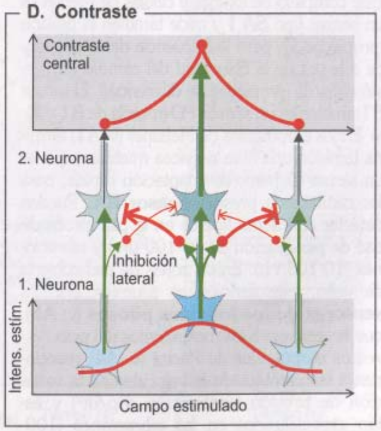
**A. Recepción, concienciación y ejecución de la información**



**B. Elaboración del estímulo y codificación de las señales**



**C. Relación entre estímulo, potencial de sensor y potencial de acción**



**D. Contraste**

## Sentido del tacto

El término sensibilidad somafouiscera/ o so*matosensorial* comprende todas las sensaciones que se producen con la estimulación de los receptores sensoriales corporales (no de los órganos de los sentidos localizados en la cabeza), incluidas la *propiocepción* (v. 316), la *nocicepción* (v. 318) y la sensibilidad *superficial o cutánea.*

El sentido del tacto es muy importante para la percepción de la *forma,* la *configuración corporal* y el espacio (estereoagnosiaj. La localización principal de los sensores es la palma de la mano, sobre todo los *pulpejos de* .'os *dedos,* así como la lengua y la cavidad oral. Para la percepción estereoagnóstica, el SNC debe integrar las señales de los sensores contiguos en un patrón espacial y coordinar éste con la motricidad táctil.

La piel desprovista de vello (v. A, izqda.) contiene los siguientes mecanosensores: » Los órganos de Ruffini, con forma de huso (v. A3), que están siempre en contacto con una fibra nerviosa mielínica, cuyo extremo es un sensor de presión de adaptación lenta (slow) de tipo SA H. Cuanto mayor es la presión (p) en la piel (profundidad de penetración o peso de un objeto), mayor es la frecuencia del potencial de acción (PA) (v. Bl). Además, la respuesta de excitación del sensor SAII es proporcional a la intensidad del estímulo (intensidad de presión): sensor de intensidad o sensor P. » En las células de Merkel (v. A2) terminan fibras nerviosas mielinizadas muy ramificadas. Este complejo de axones y células de Merkel es un sensor tipo SA I y mide también la presión (propiedad P), pero la frecuencia del PA depende a la vez de la *velocidad* del cambio de presión (dp/dt) (propiedad de diferencial). H sensor SI también es un sensor PD (mezcla de **Bl y 2).** » En los corpúsculos de Meissner (v. Al) termina también una fibra nerviosa mielínica, que es un sensor D puro, de adaptación rápida, para los cambios de presión: **sensor RA.** Pueden detectar contactos ligeros en la piel (profundidad de penetración de 10-100 µηι) **y uibracfo*nes*** (10-100 Hz). En las zonas de piel cubierta de vello, esta función es asumida por los sensores de **los folículos** pilosos (v. **A5),** que reaccionan a los movimientos del pelo. * Los corpúsculos de Pacini (v. **A4)** reaccionan a los cambios de la velocidad de la variación de presión (aceleración $d^2p/dt^2$) **y** están especializados en las uibraciones (100-400 Hz; profundidad de penetración menor de J 3 µπι). La frecuencia del PA es proporcional a 1 la frecuencia de vibración (v. B3). Estos sensores J de *aceleración* son también importantes I en la propiocepción (v. 316).

Los sensores SA I y RA son numerosos, i especialmente en los dedos medio e índice] (aproximadamente 100/cm$^2$) y en la región I oral y sus fibras nerviosas reciben estímulos de i un área cutánea muy pequeña (campo de recepción 1 pequeño). Como a nivel central no se I verifica una convergencia de señales de un número 1 reducido de neuronas, tienen ambos sensores 1, tanto en la región oral como en los dedos 1, una gran capacidad de *resolución* para I estímulos táctiles.

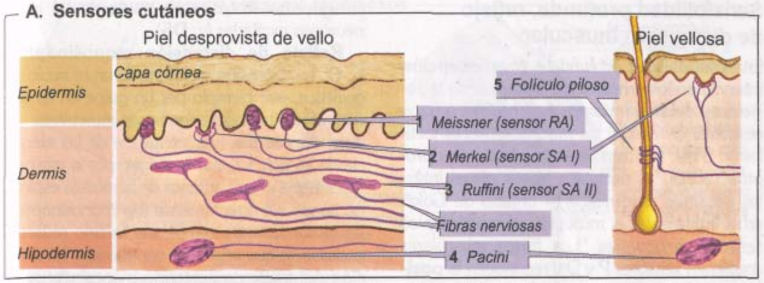
Una forma de medirla es mediante Ia capacidad de discriminación de dos puntos (o umbral espacial simultáneo I), que se define como Ia distancia mínima j que permite percibir de forma separada dos estímulos | de presión iguales. Este umbral es de aproximadamente | 1 mm en los dedos, labios y pulpejos de los dedos, de unos 4 mm en Ia palma de Ia mano, de unos 15 mm en el brazo y de 60 mm en Ia espalda. '

Los sensores SAII, cuya función no está del todo clara, tienen campos receptivos grandes, igual que los corpúsculos de Pacini, adecuados para reconocer las vibraciones (p. ej., de Ia superficie de Ia tierra). .

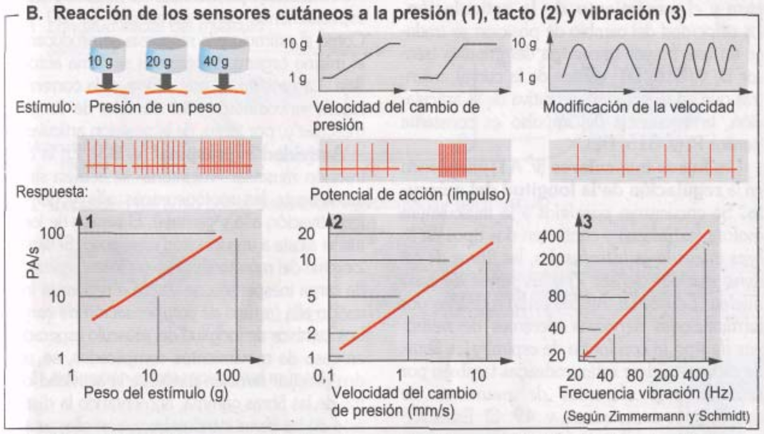
**En** la piel hay **sensores** térmicos para temperaturas por debajo de 36 $^0$C *(sensores de frío)* y I para temperaturas por encima de 36 $^0$C (sensores de *calor).* Cuanto más baja es la temperatura (entre 36-20 $^0$C), mayor es la frecuencia del PA en los sensores de frío y en los sensores de calor al contrario (entre 36-43 $^0$C; v. C). Entre 20 y 40 $^0$C se produce una adaptación rápida de Ia termocepción (= sensores PD: en el agua a 25 $^0$C sólo se nota frío al principio). Las temperaturas j extremas, por el contrario, se registran i de forma más duradera como frío o calor (protección j ante una bajada de la temperatura central y daños en la piel). Mientras que para esas funciones son suficientes en piel un par de sensores j de calor y de frío por cm$^2$, Ia densidad de J los sensores en la región *oral* es mayor («medición» de la temperatura con los labios o mejillas), j

Para las temperaturas por encima de 45 °C existen 1 unos sensores de calor propios. Son los mismos I sensores con los que saboreamos Ia capsaicina, que es el producto que da el gusto picante, «ardiente» ' del chili. La estimulación del sensor de Ia capsaicina (= VR1 = receptor vanilloide tipo 1) produce j Ia apertura de un canal *de* cationes en las terminaciones nerviosas nociceptivas, con Ia consiguiente despolarización y producción de PA.

**A. Sensores cutáneos**

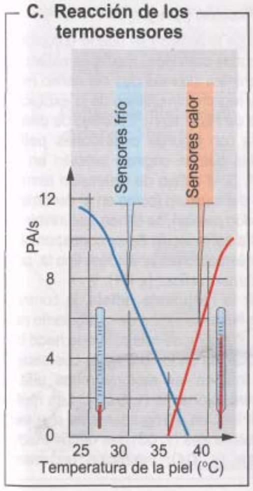


**B. Reacción de los sensores cutáneos a la presión (1), tacto (2) y vibración (3)**

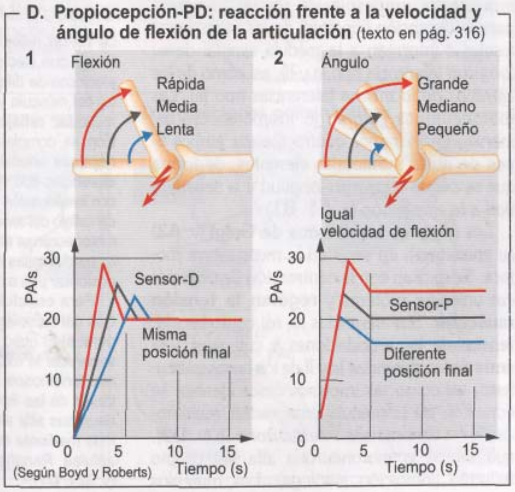


(Según Zimmermann y Schmidt)

**C. Reacción de los termosensores**



**D. Propiocepción-PD: reacción frente a la velocidad y ángulo de flexión de la articulación** (texto en pág. 316)



(Según Boyd y Roberts)

## Sensibilidad profunda, reflejo de distensión muscular

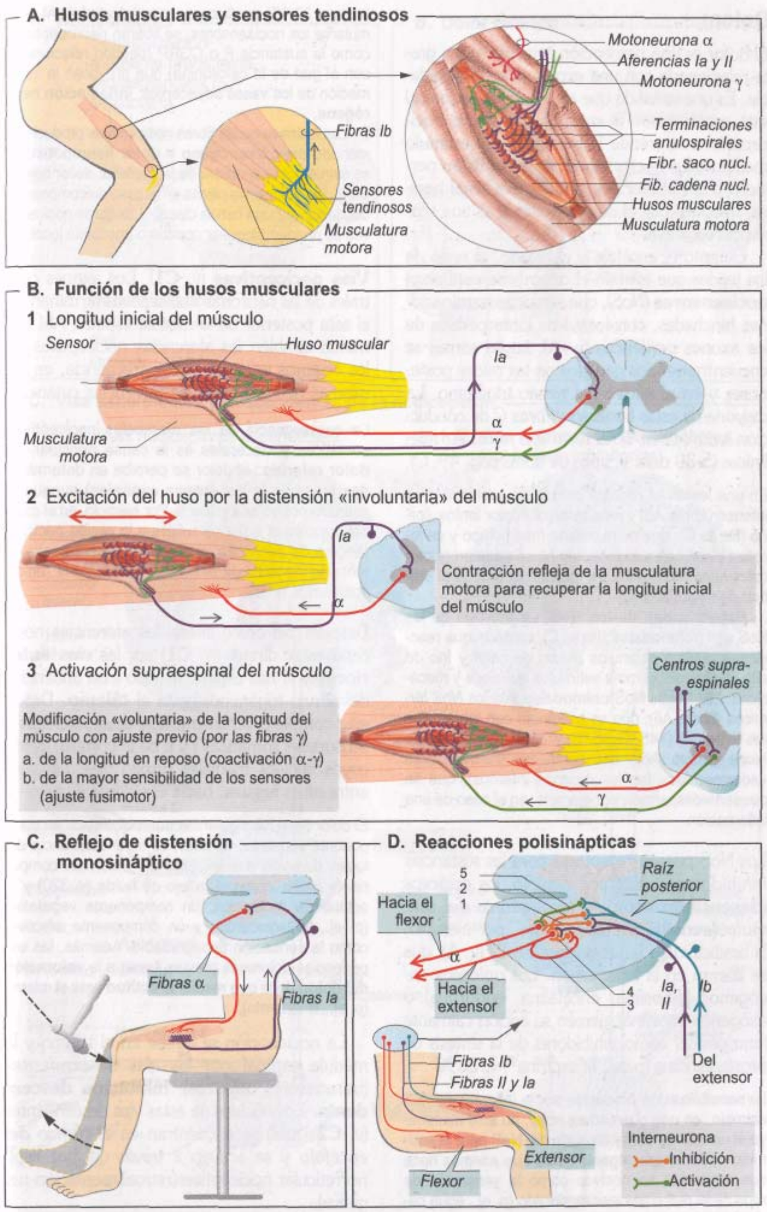
**En** la sensibilidad profunda o **propiocepción** intervienen los sentidos *de ¡a fuerza, de* la posición y del mouimienío. Además del órgano vestibular (v. 342) y los mecanosensores táctiles (v. 314), también están implicados los propiosensores, es decir, los husos *musculares, los sensores tendinosos* (= órgano de Golgi; en el límite entre el músculo y el tendón) y los sensores ariicu/ares. Los husos musculares contienen sensores PyDy reconocen la **posición** y el movimiento **de la** articulación. La *velocidad* del cambio de posición se traduce en una mayor frecuencia del impulso (sensor D, v. 315, Dl: vértice de la curva), mientras que en la posición definitiva de la articulación, la frecuencia del impulso es constante (sensor P) (v. 315, D2).

Los **husos musculares** (v. **Al)** intervienen en la regulación de **la** longitud del **músculo.** Se encuentran *paralelos* a la musculatura motora (extrafusal) y contienen dos tipos de *fibras musculares intrafusales,* las *fibras de cadena nuclear* (sensor P) y las *fibras de saco nuclear* (sensor D). Ambas están rodeadas por terminaciones nerviosas aferentes de neuronas de tipo /a con forma de espiral y las fibras de cadena nuclear están rodeadas también por terminaciones aferentes de neuronas *de tipo ¡I* (tipos de neuronas, v. 49, C). Estas terminaciones anulospira/es son los sensores para la distensión (longitud) de las fibras intrafusales e informan a la médula espinal de su longitud (aferencia tipo Ia y II), así como de los cambios de *la misma* (aferencias tipo Ia). Las motoneuronas gamma (o fusimotoneuronas) inervan los extremos contráctiles de ambos tipos de fibras intrafusales eferentes, de forma que se puede regular su longitud y la *sensibilidad* a la elongación (v. Al, Bl).

Los órganos tendinosos de **Golgi** (v. A2) se encuentran *en serie* en la musculatura motora. Se excitan con la contracción de unas pocas unidades motoras y regulan **la** tensión **muscular.** Sus aferencias Ib, así como las aferencias de las articulaciones **y** cutáneas, una parte de las aferencias la **y II** de los husos musculares, así como los impulsos descendentes, se conectan en la médula (integración multimodal) en la denominada iníerneurona *Ib* (v. **D2),** que inhibe la motoneurona alfa del propio músculo (inhibición autóloga). Los músculos antagonistas se activan a través de las interneuronas excitadas (v. **D5). Reflejo** de distensión monosináptico (v. C). La distensión repentina de un músculo esquelético, por ejemplo por un golpe en su tern don, afecta también a los husos musculares. Si¡¡ distensión origina una excitación de las aferencias Ia (v. B2, C), que se dirigen por la raíz posterior hacia el asta anterior de la médula espinal, excitando allí *directamente* (vía monosináptica) las motoneuronas al/a *(A) del mismo músculo* excitado, lo que origina su contracción. La duración del reflejo de distensión monosináptico es especialmente corta (alrededor de 30 ms)J Como el estímulo y la respuesta se producen en el mismo órgano, la reacción se llama autorrefleja. La *función* de este reflejo es la corrección rápida «involuntaria» del cambio de longitud muscular y, por tanto, de la posición articular.

Actividad supraspinal (v. B3). En la corl tracción muscular «voluntaria» se activan simultáneamente las motoneuronas alfa y gamma (coactivación alfa y gamma). El sensor de longitud se ajusta a una longitud en reposo. Si varía la longitud del músculo, por ejemplo en un cambio de carga inesperado, se vuelve a regular la inervación alfa *(reflejo de compensación de carga).* Los cambios de longitud del músculo esperados, en caso de movimientos complicados, se pueden precisar también mediante la actividad central de las fibras gamma, aumentando la distensión de las fibras intrafusales y, con ello, su sen-l sibilidad a la distensión *(«juego fusimotor»).* La vía del reflejo de distensión se puede comprobar (p. ej., con electrodos cutáneos) mediante estímulos eléctricos de diferentes intensidades del nervio (mixto) del músculo y registro simultáneo de Ia excitación muscular: reflejo de H(offmann). El reflejo de distensión se completa con algunas **conexiones polisi-nápticas** añadidas que se originan también en las] aferencias tipo II. Si el reflejo de distensión termina j con Ia *extensión del músculo* (como en el denomina- < do *reflejo del tendón* paíe/ar), se tienen que inhibir las motoneuronas alfa del músculo flexor correspondien-; te, mediante las intemeuronas inhibitorias tipo Ia, para posibilitar una extensión eficaz (v. D1).

Para **concluir Ia respuesta refleja,** Ia contracción del músculo flexor se inhibe de Ia siguiente ma-1 ñera: a) El huso muscular se relaja, Io que hace desaparecer Ia excitación en Ia fibra Ia. b) Los sensores tendinosos inhiben las motoneuronas alfa a través de las intemeuronas Ib (v. D2). c) Las moto- neuronas alfa se inhiben retrógradamente a sí mismas mediante colaterales (v. D3), las denominadas j *células Renshaw* (v. D4): *inhibición recurrente* · (V.321.C1).


A. Husos musculares y sensores tendinosos
Motoneurona α
Aferencias Ia y II
Motoneurona γ
Fibras Ib
Terminaciones anulospirales
Fibr. saco nucl.
Fib. cadena nucl.
Sensores tendinosos
Husos musculares
Musculatura motora
Musculatura motora
B. Función de los husos musculares
1 Longitud inicial del músculo
Sensor
Huso muscular
Ia
α
γ
Musculatura motora
2 Excitación del huso por la distensión «involuntaria» del músculo
Ia
α
Contracción refleja de la musculatura motora para recuperar la longitud inicial del músculo
3 Activación supraespinal del músculo
Centros supra-espinales
Modificación «voluntaria» de la longitud del músculo con ajuste previo (por las fibras γ)
a. de la longitud en reposo (coactivación α-γ)
b. de la mayor sensibilidad de los sensores (ajuste fusimotor)
α
γ
C. Reflejo de distensión monosináptico
Fibras α
Fibras Ia
D. Reacciones polisinápticas
5
2
1
Raíz posterior
Hacia el flexor
α
Hacia el extensor
4
3
Ia, II
Ib
Del extensor
Fibras Ib
Fibras II y Ia
Extensor
Flexor
Interneurona
Inhibición
Activación

## Dolor

El dolor es una percepción sensorial poco grata relacionada con una experiencia desagradable. Es una señal de que algo perjudicial *(noxa)* está amenazando al cuerpo. El término *nocicepción* comprende la recepción del estimulo mediante los nocisensores, la transmisión nerviosa y la elaboración central de la señal nociva, mientras que el dolor resultante es una sensación subjetiva.

Excepto el encéfalo y el hígado, el resto de los tejidos que forman el organismo contienen nocisensores (NoS), que son unas terminaciones hinchadas, con forma *de* cinta perlada de los axones periféricos (v. A), cuyos somas se encuentran en los ganglios de las raíces posteriores y en el núcleo del nervio trigémino. La mayoría de estas fibras son *fibras C* de conducción lenta (<1 m/s). El resto son *fibras* Aámielínicas (5-30 m/s; v. tipos de fibras pág. 49, C).

En una lesión se registra primero el *«dolor rápido»* intenso (fibras Aδ) y más tarde el «dolor lento» sordo (fibras C), que se mantiene más tiempo y se localiza peor. Los nocisensores no se adaptan (¡dolor de muelas todo el día!) *s* incluso se reduce el umbral de sensibilización.

**Especificidad de los NoS.** La mayoría de los NoS son **polimodales** (fibras C), es decir, que reaccionan tanto a estímulos físicos de calor y frío de alta intensidad, como a estímulos químicos y mecánicos. Los pocos NoS **unimodales** son los NoS *térmicos* (fibras Aδ), que se estimulan con temperaturas extremas (>45 $^{0}$C, <5 °C; v. 314), los NoS *mecánicos* (fibras Aδ), así como los nocisensores «adormecidos» (en los órganos internos), que se pueden «despertar», por ejemplo, en el caso de una inflamación.

Los NoS poseen receptores para las sustancias inhibidoras, como, por ejemplo, los opiáceos (desensibilización), y *facilitadoras* del estímulo (sensibilización), como, por ejemplo, la bradicinina o la prostaglandina $E_2$ (v. A), que se liberan en la inflamación. Los opiáceos endógenos (dinorfina, encefalina, endorfina) o exógenos (morfina) ejercen su acción calmante *(analgésica)* como inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., la aspirina*; v. 269).

La sensibilización producida por Ia inflamación, por ejemplo, en una quemadura solar, no sólo disminuye el umbral de sensibilización del NoS para el estímulo nocivo **(hiperalgesia),** sino que además hace que estímulos no nocivos como Ia sensación de roce de Ia piel o de calor moderado (p. ej., agua caliente a 37 "C) produzcan dolor (alodmia) Al estimularse los nocisensores, se liberan neuropéptidos como Ia sustancia P o CGRP (péptido relacionado con el gen de Ia calcitonina) que provocan Ia inflamación de los vasos adyacentes: **inflamación neurógena.**

Las lesiones de las fibras nociceptivas producen a menudo dolor **(neurógeno = dolor neuropático)** y se siente como si viniera de Ia periferia: **dolor referido** (p. ej., dolor en Ia pierna en el caso de compresión del nervio por una hernia discal). Las fibras nociceptivas se pueden bloquear con frío o anestesia local.

**Vías** nociceptivas (v. **Cl).** Los axones centrales de las neuronas nociceptivas terminan en el asta posterior de la médula espinal. Ahí terminan también las aferencias nociceptivas de los órganos internos y, con frecuencia, en las mismas neuronas que las aferencias cutáneas.

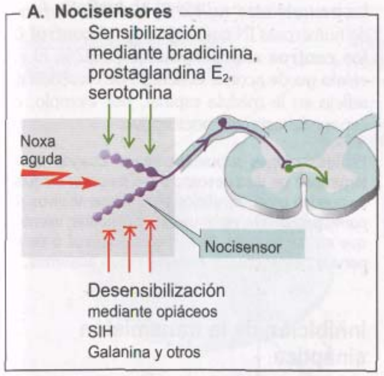
La convergencia de las aferencias nociceptivas somáticas y viscerales es Ia causa principal del **dolor** referido: el dolor se percibe en determinadas áreas de Ia piel **(zonas capitales)** aunque el estimulo nocivo sea visceral. Por ejemplo, en el caso del corazón el dolor se refiere a Ia región pectoral (angina de pecho en Ia isquemia miocárdica) y, a menudo, llega hasta el brazo izquierdo y Ia región epigástrica (v. B).

Después del cruce lateral las aferencias nociceptivas se dirigen (v. **Cl)** por las **vías** anteriores **y** el haz espinotalámico (con afluencias del nervio trigémino) hasta el tálamo. Desde este complejo ventrolateral alcanzan las zonas sensoriales somáticas **I y II** de la corteza, desde cuyos núcleos mediales surgen vías que van, entre otros lugares, hacia el sistema límbico.

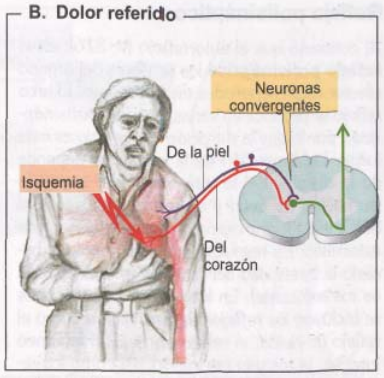
El dolor tiene los siguientes **componentes:** un componente *sensorial,* es decir, se tiene conciencia del lugar, duración e intensidad del dolor; un componente *motor,* como el reflejo de huida (v. 320) y Ia actitud de protección; un componente *vegetativo* (p. ej., Ia taquicardia) y un componente *afectivo,* como Ia sensación desagradable. Además, las experiencias dolorosas previas llevan a Ia **valoración del dolor,** de Ia que resulta Ia actitud ante el mismo (p. ej., el lamento).

La nocicepción se inhibe en el tálamo y la médula espinal por las *vías* descendentes (transmisores opiáceos): inhibición descendente. Los núcleos de estas vías descendentes (v. C2, azul) se encuentran en el tronco de/ *encéfalo* y se activan a través del haz espinorreticular nociceptivo (retroalimentación negativa).

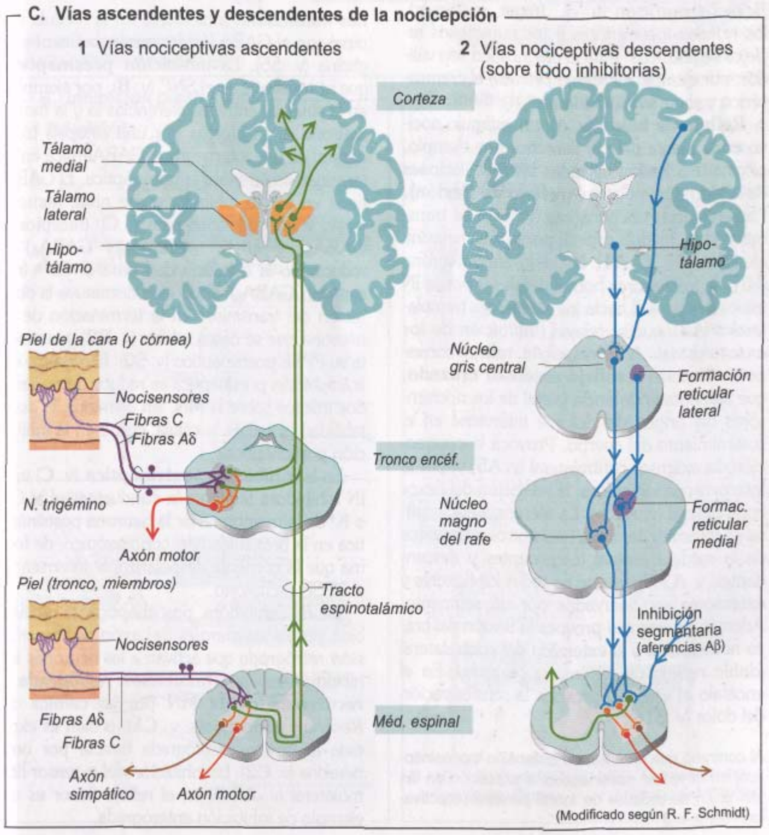
A. Nocisensores


Sensibilización
mediante bradicinina,
prostaglandina E2,
serotonina
Noxa
aguda
Nocisensor
Desensibilización
mediante opiáceos
SIH
Galanina y otros

B. Dolor referido


Neuronas
convergentes
De la piel
Isquemia
Del
corazón

C. Vías ascendentes y descendentes de la nocicepción


1 Vías nociceptivas ascendentes
2 Vías nociceptivas descendentes
(sobre todo inhibitorias)
Corteza
Tálamo
medial
Tálamo
lateral
Hipo-
tálamo
Piel de la cara (y córnea)
Nocisensores
Fibras C
Fibras Aδ
N. trigémino
Axón motor
Tronco encéf.
Piel (tronco, miembros)
Nocisensores
Tracto
espinotalámico
Fibras Aδ
Fibras C
Axón
simpático
Axón motor
Méd. espinal
Hipo-
tálamo
Núcleo
gris central
Formación
reticular
lateral
Núcleo
magno
del rafe
Formac.
reticular
medial
Inhibición
segmentaria
(aferencias Aβ)

(Modificado según R. F. Schmidt)

## Reflejo poMsináptico

Al contrario ***que e*** autorreflejo (v. 316), en el **reflejo** polisináptico los sensores del órgano efector están separados en *el espacio.* El arco reflejo se produce en varias sinapsis *(polisináptico),* por lo que la duración *del reflejo* es más *larga.* La dimensión de la respuesta depende de la duración y la intensidad *del estímulo* (sumación espacia/ y témpora/ variable en el SNC, v. 52), por ejemplo, picor en la nariz => estornudo. La respuesta refleja aumenta al hacerlo la intensidad del estímulo (p. ej., tosecilla => tos sofocante). En los reflejos polisinápticos se incluyen los *reflejos de protección* como el reflejo de huida, el reflejo corneal, el lacrimeo intenso, la tos y el estornudo, así como los *reflejos de nutrición* (p. ej., tragar, succionar), los *reflejos locomotores* y los numerosos *reflejos vegetativos. Para* el diagnóstico son válidos, por ejemplo, el *reflejo plantar,* el cremastérico y el cutáneo *abdominal.*

**Reflejo** de huida (v. **A):** un estímulo nocivo en la planta del pie derecho, por ejemplo, origina una flexión de todas las articulaciones de la pierna homolateral **(reflejo** de **flexión).** Las aferencias nocisensoras (v. 318) se transmiten en la médula espinal por la interneurona excitada (IN, v. Al) hacia la motoneurona (MN) de los flexores homolaterales y por la IN inhibidora (v. A2) hacia los extensores homolaterales (A3), que se relajan (inhibición de *los antagonistas).* A la respuesta refleja corresponde también el **reflejo extensor cruzado,** que aumenta la distancia (aleja) de los nocisensores del origen del dolor e interviene en el sostenimiento del cuerpo. Provoca la contracción del extensor contralateral (v. A5) y, por la interneurona inhibidora, la relajación del flexor contralateral (v. A4,6). La aferencia nociceptiva se transmite también hacia otros segmentos de la médula espinal (ascendentes y descendentes, v. A7,8), ya que no todos los flexores y extensores son inervados por un segmento. Además, el estímulo provoca la flexión del brazo homolateral y la extensión del contralateral *(doble reflejo de extensión cruzado).* En el encéfalo el estímulo provoca la sensibilización del dolor (v. 316).

Al contrario que el reflejo de distensión monosináp-tico, en el reflejo polisináptico Ia excitación en las MN α y γ se produce de forma paralela (coactivación α y γ; v. 316).

La excitabilidad *refleja* de la MN α depende de numerosas IN que están bajo el control de los centros supraespinales (v. 324). El encéfalo puede acortar el tiempo de recorrido del reflejo en la médula espinal, por ejemplo, en espera del estímulo nociceptivo.

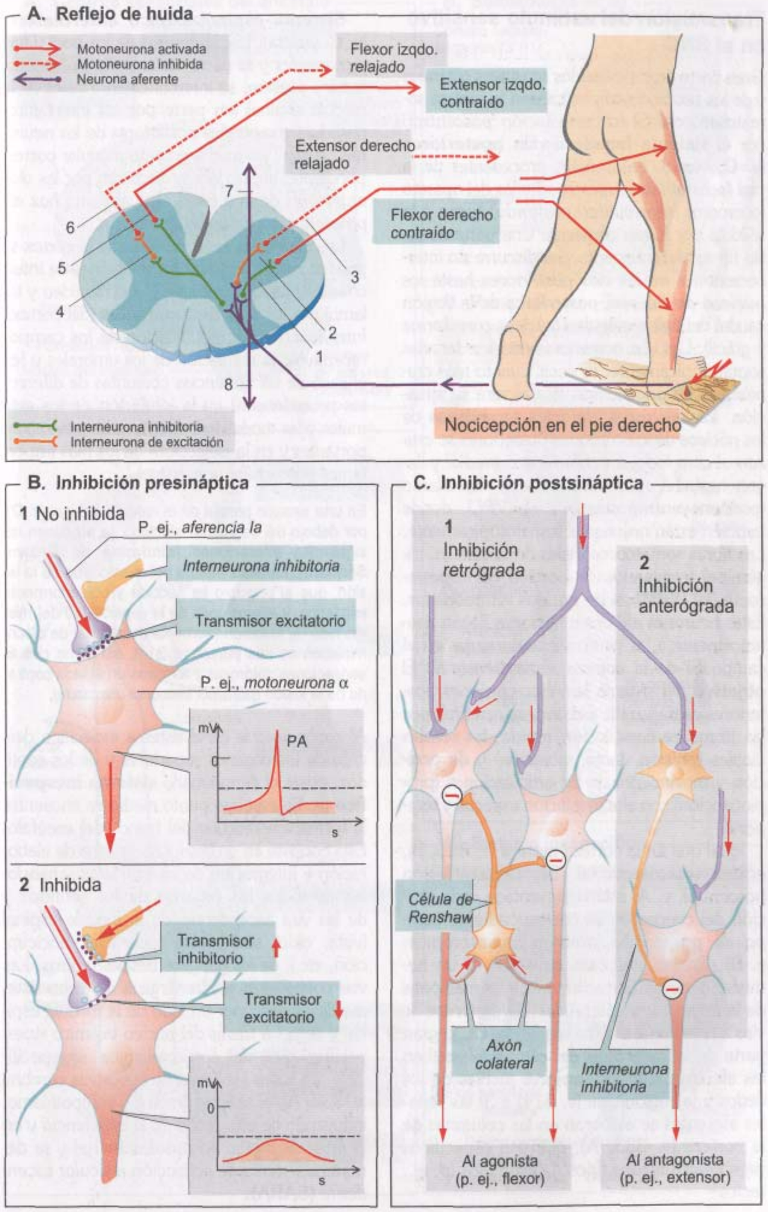
En las lesiones supraespinales o cuando se interrumpen las vías descendentes *(sección medular)* se pueden producir reflejos anormalmente vivos (W-*perreflexia)* y a la vez muy *estereotipados;* mientras que en las lesiones de la médula espinal o de los nervios periféricos, los reflejos están ausentes.

## Inhibición de Ia transmisión sináptica

Los transmisores inhibidores en la médula espinal son el GABA (ácido γ-aminobutírico) y la glicina (v. 55). La inhibición presináptica que se transmite en el SNC (v. B), por ejemplo, en la sinapsis entre las aferencias Ia y la motoneurona a, se efectúa por una sinopsis axoaxonal de una interneurona GABAérgica en la terminación nerviosa Ia presináptica. El GABA tiene un efecto inhibidor a ese nivel, aumentando la conductividad para el Ch (receptores GABA$_A$) y el $K^+$ (receptores GABA$_6$) y reduciendo la conductividad para el $Ca^{2+}$ (receptores GABA$_B$). Todo esto disminuye la liberación del transmisor en la terminación de la neurona que se desea inhibir (v. B2) y aumenta su PPSE postsináptico (v. 50). El *objetivo* de la inhibición presináptica es reducir determinados influjos sobre la MN, sin disminuir la excitabilidad global de la célula, como en la inhibición postsináptica.

En la inhibición postsináptica (v. C) una IN inhibidora aumenta la conductividad al Cl" o $K^+$ de la membrana de la neurona postsináptica en la proximidad del cono axónico, de forma que la comente despolarizante interrumpe el PPSE excitatorio.

La IN inhibidora postsináptica se activa, bien por las *colaterales del axón de transmisión retrógrada* que activan a las neuronas inhibidoras sensitivas (inhibición retrógrada o recurrente de **la** MN por las *células de* ] *Renshaw* glicinérgicas; v. Cl), o bien es excitada de forma anterógrada directa por otra neurona (v. C2). La inhibición del extensor homolateral (v. A2,3) en el reflejo flexor es un ejemplo de inhibición anterógrada.


A. Reflejo de huida
Motoneurona activada
Motoneurona inhibida
Neurona aferente
Flexor izqdo. relajado
Extensor izqdo. contraído
Extensor derecho relajado
Flexor derecho contraído
7
6
5
4
3
2
1
8
Interneurona inhibitoria
Interneurona de excitación
Nocicepción en el pie derecho
B. Inhibición presináptica
1 No inhibida
P. ej., aferencia la
Interneurona inhibitoria
Transmisor excitatorio
P. ej., motoneurona α
mV
0
PA
s
2 Inhibida
Transmisor inhibitorio
Transmisor excitatorio
mV
0
s
C. Inhibición postsináptica
1 Inhibición retrógrada
2 Inhibición anterógrada
Célula de Renshaw
Axón colateral
Interneurona inhibitoria
Al agonista (p. ej., flexor)
Al antagonista (p. ej., extensor)

## Transmisión del estímulo sensitivo en el SNC

Gran parte de los estímulos sensitivos cutáneos y de los propioceptores alcanzan la corteza somatosensorial SI (circunuo/ución *poscentral)* por el **sistema** lemnisco-vías posteriores (v. **C,** verde). Las señales procedentes de la piel (sensibilidad *superficial)* y las del aparato locomotor *(sensibilidad profunda)* llegan a la médula por la raíz posterior. Una parte de estas fibras aferentes primarías discurre sin interconexiones en las was *posteriores* hasta los núcleos de las was *posteriores* de la región caudal del bulbo raquídeo (núcleos cuneiforme y grácil). Las vías posteriores están ordenadas somatotópicamente, es decir, cuanto más craneal sea su origen, más lateral será su situación. Las neuronas aferentes secundarias de los núcleos de los cordones posteriores *se cruzan al otro lado, en el lemnisco medial* y llegan hasta el núcleo ventrobasal del tálamo (porción ventroposteroíatera/, VPL), donde también están ordenadas somatotópicamente. Las fibras somatosensoriales de la cara (n. trigémino) terminan en la porción ventroposteromedial *(VPM)* de los núcleos ventrobasales. Estas neuronas aferentes terciarias llegan posteriormente a las neuronas cuaternarias en el campo Sl de la corteza somatosensorial. El objetivo del sistema lemnisco-cordones posteriores es transmitir a la corteza cerebral, por las *fibras de conducción rápida,* las señales táctiles (presión, tacto, vibración) y de posición y movimiento de las articulaciones (propiocepción) con alta resolución espacial y temporal.

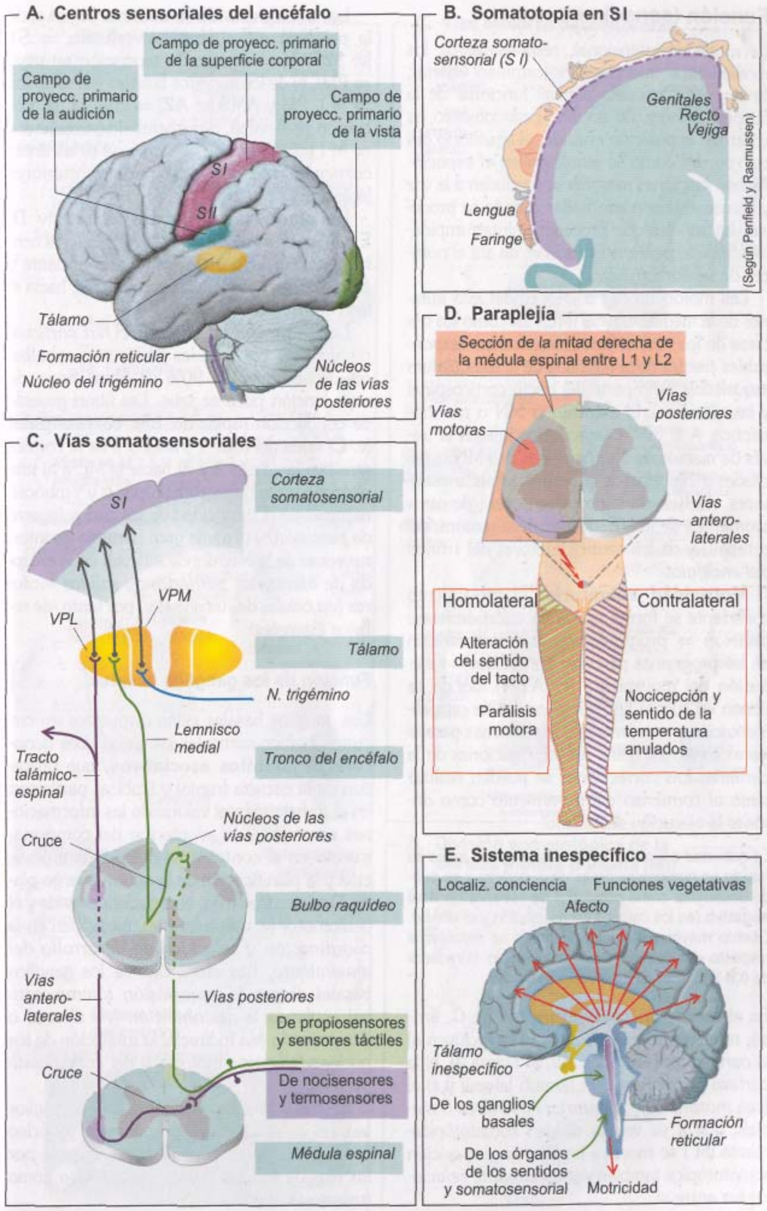
Igual que en la corteza motora (v. 325, B). en la somatosensorial (SI, circunvolución poscentral, v. A) está representada cada porción del cuerpo en su correspondiente campo de *proyección (división somatotópica;* v. B). Existen tres características: 1) un hemisferio cerebral recibe las informaciones de la mitad contralateral del cuerpo (cruce de vías a nivel del lemnisco medial (v. C), 2) gran parte de las neuronas del campo SI reciben las aferencias de los sensores táctiles de los dedos y la región oral (v. 314) y 3) las señales aferentes se elaboran en las columnas de la corteza (v. 333. A), que son específicos para determinados tipos de estímulos (p. ej., tacto).

Sistema espinotalámico anterolateral (v. C. violeta). Las aferencias de los nocí y termosensores y la parte restante de las vías del tacto y presión, se interconectan a nivel de la médula espinal (en parte por las interneuronas). Las conexiones posteriores de las neuronas *cruzan,* ya en el segmento medular correspondiente, al otro lado y discurren por las uías *anteriores* de la médula espinal como *haz espinotalámico* hasta el *tálamo.*

Las afluencias sensoriales hacia el córtex se pueden inhibir en todas las estaciones de interconexión (médula espinal, bulbo raquídeo **y** tálamo) por las **vías** descendentes (del córtex). Intervienen en la modificación de los campos receptivos. Ia regulación de los umbrales **y** (en el caso de las aferencias conjuntas de diferentes procedencias) en la inhibición de los estímulos **y** las modalidades sensoriales menos importantes **y** en **la** «selección» de los más importantes («escuchar», «observar»).

En una *sección parcial de Ia médula espinal* (v. D), por debajo del segmento afectado se producen las siguientes alteraciones **(síndrome de Brown-Séquard):** *parálisis motora* del mismo lado de Ia lesión, que al principio es flaccida y posteriormente espástica, y alteraciones de Ia sensibilidad del mis- : mo lado de Ia lesión (aumento del umbral de discriminación de dos puntos, v. 314), así como ciertas sensaciones dolorosas y térmicas en *e* lado contrario de Ia lesión *(parálisis sensorial disociada).*

Al contrario que en el sistema específico descrito de los órganos superiores y de los sentidos, existe el denominado sistema inespecífico (v. E), en cuyo punto medio se encuentra la formación reticular del tronco del encéfalo. Ésta consiste en un complejo sistema de elaboración e integración de las entradas sensoriales de todos los órganos de los sentidos y de las vías ascendentes de la médula espinal (vista, oído, sensibilidad superficial, nocicepción, etc.), de los ganglios básales y otros. Las vías colinérgicas y adrenérgicas de dicho sistema descienden por un lado de la médula espinal y llegan a través del núcleo talámico «inespecífico» y de vías corticotalámicas «inespecíficas» casi todas las zonas de la corteza cerebral (v. 333. A), el sistema límbico y el hipotálamo. influyendo de este modo en la conciencia y en el *nivel de vigilia* (*«arousal activity»)* y se denomina sistema de acíiuación *reticular ascendente* **(SARA).**


A. Centros sensoriales del encéfalo
Campo de proyecc. primario de la superficie corporal
Campo de proyecc. primario de la audición
Campo de proyecc. primario de la vista
SI
SII
Tálamo
Formación reticular
Núcleo del trigémino
Núcleos de las vías posteriores
B. Somatotopía en SI
Corteza somatosensorial (S I)
Genitales
Recto
Vejiga
Lengua
Faringe
(Según Penfield y Rasmussen)
C. Vías somatosensoriales
SI
Corteza somatosensorial
VPM
VPL
Tálamo
N. trigémino
Lemnisco medial
Tronco del encéfalo
Tracto talámico-espinal
Núcleos de las vías posteriores
Cruce
Bulbo raquídeo
Vías antero-laterales
Vías posteriores
De propiosensores y sensores táctiles
Cruce
De nocisensores y termosensores
Médula espinal
D. Paraplejía
Sección de la mitad derecha de la médula espinal entre L1 y L2
Vías motoras
Vías posteriores
Vías antero-laterales
Homolateral
Contralateral
Alteración del sentido del tacto
Parálisis motora
Nocicepción y sentido de la temperatura anulados
E. Sistema inespecífico
Localiz. conciencia
Funciones vegetativas
Afecto
Tálamo inespecífico
De los ganglios basales
Formación reticular
De los órganos de los sentidos y somatosensorial
Motricidad

## **Función** (senso)motora

La motilidad intencional, responsable de los movimientos intencionales (caminar, agarrar, lanzar, etc.), necesita a nivel funcional de la función motora de sostén, cuyo objetivo es controlar la posición *erguida, el equilibrio del cuerpo,* así como su situación en *el espacio.* Ambas funciones motoras se producen a la vez y únicamente son adecuadas cuando se procesan las señales que proceden ininterrumpidamente de la periferia (sensorial); de ah¡ el nombre de sensomotricidad.

Las motoneuronas α (MN α) del asta anterior de la médula espinal (ME), así como los núcleos de los nervios craneales, son los *responsables finales* de la actividad de la musculatura esquelética. Sólo parte de! tracto corticospinal y las aferencias Ia alcanzan la MN α monosináptica. A la MN α llegan otros influjos (a través de cientos de interneuronas pro-MN α excitadas e inhibidas) de la *periferia* (mecanosensores, nocisensores, propiosensores), de otros segmentos *de Ia ME,* de la corteza motora, del *cerebelo* y de los centros motores del tronco del *encéfalo.*

Motricidad **voluntaria.** El movimiento consciente se forma por la sucesión de fases: decisión => programación (con intervención de los programas parciales aprendidos) => *ejecución* del movimiento (v. A1-4), donde se tienen en cuenta las *(re)aferencias* de retroalimentación procedentes de los sistemas parciales motores, así como las informaciones de la periferia. Las correcciones se pueden *realizar* tanto al comienzo del movimiento como durante la ejecución del mismo.

La actividad neuronal de las dos primeras fases se realiza en numerosas áreas de la corteza y se puede desarrollar como **potencial de reserva cortical negativo** (en los campos de asociación y el vértex). Cuanto mayor sea y cuanto antes se establezca respecto del comienzo del movimiento (alrededor de 0,3-3 s), más difícil es el movimiento.

En el territorio cortical motor (v. C, arriba; número de área, v. 311, E) se incluyen a) la corteza motora primaria, M I (área 4), b) la corteza premoíora, PM (área 6 lateral) y c) el área motora suplementaria, AMS (área 6 medial), que a su vez se dividen somatotópicamente (M I se muestra en B) y en disposición somatotópica también *estrechamente relacionadas entre sí.*

Las aferencias **de la** corteza llegan a) de la *periferia del cuerpo* (vía talámica => Sl [v. 323, A] => corteza de asociación sensitiva => PM). b) de los *ganglios básales* (vía talámica => M I, PM y AMS [v. A2] => corteza de asociación prefrontal). c) del *cerebelo* (vía talámica => M I y PM, v. A2), así como de d) las áreas *corticales* sensoriales y parietoposteriores (áreas 1-3 y 5 y 7).

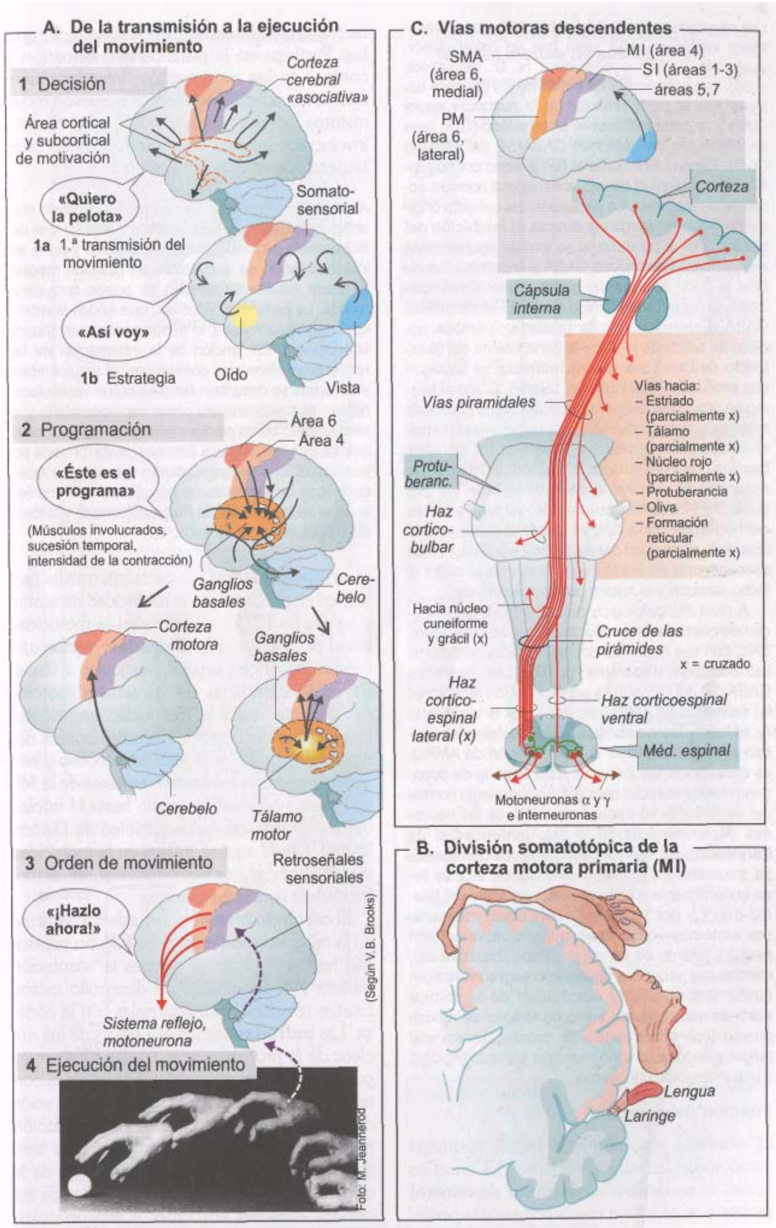
Las eferencias corticales motoras (v. D, E y F) (v. C) se dirigen a a) la ME, b) a los centros *motores subcorticales* (v. más adelante y pág. 328) y c) por las vías comisurales, hacia el lado *contralateral.*

La vía piramidal contiene el *haz corticospinal* y una parte de las *fibras corticobulbares.* Posee más del 90% de fibras finas, de cuya función poco se sabe. Las fibras gruesas de conducción rápida del **haz** corticospinal (v. C) salen del área 4 y área 6 y de la corteza sensitiva (áreas 1, 2 y 3) hacia la ME a a) una pequeña parte de motoneuronas α y γ monosinápticas de la motricidad de los dedos (agarre de precisiónj y b) a una gran parte de las interneuronas de la ME, donde influyen en la entrada de *aferencias periféricas* y *salidas motoras* (vía células de Renshaw) y, por tanto, de reflejos espinales.

### Función de los ganglios básales

Los ganglios básales están dispuestos en circuitos córtico-corticales paralelos. Los denominados circuitos asociativos, que proceden de la *caneza* frontal y límbica, participan en el trabajo mental valorando las informaciones sensoriales, la adaptación del comportamiento en el contexto emocional, la motivación y la planificación de la acción a largo plazo. Dos circuitos más, el esqueleticomotor y el oculomotor (v. más adelante), participan en la coordinación *y velocidad de desarrollo del movimiento.* Las eferencias de los ganglios básales dirigen la transmisión *tálamo-cortical* anulando la desinhibición (vía directa) o deprimiendo (vía indirecta) la inhibición de los núcleos talámicos motores y del *colículo superior.*

La estación de entrada de los ganglios básales es el estriado (= putamen y núcleo caudado), cuyas neuronas son excitadas por *las utas de toda Ia corteza* (g/utamaío como transmisor; v. D).


A. De la transmisión a la ejecución del movimiento
1 Decisión
Corteza cerebral «asociativa»
Área cortical y subcortical de motivación
«Quiero la pelota»
Somato-sensorial
1a 1.ª transmisión del movimiento
«Así voy»
1b Estrategia
Oído
Vista
2 Programación
Área 6
Área 4
«Éste es el programa»
(Músculos involucrados, sucesión temporal, intensidad de la contracción)
Ganglios basales
Cere-belo
Corteza motora
Ganglios basales
Cerebelo
Tálamo motor
3 Orden de movimiento
Retroseñales sensoriales
«¡Hazlo ahora!»
Sistema reflejo, motoneurona
(Según V.B. Brooks)
4 Ejecución del movimiento
Foto: M. Jeannerod
C. Vías motoras descendentes
SMA (área 6, medial)
M I (área 4)
S I (áreas 1-3)
áreas 5, 7
PM (área 6, lateral)
Corteza
Cápsula interna
Vías piramidales
Vías hacia:
– Estriado (parcialmente x)
– Tálamo (parcialmente x)
– Núcleo rojo (parcialmente x)
– Protuberancia
– Oliva
– Formación reticular (parcialmente x)
Protu-beranc.
Haz cortico-bulbar
Hacia núcleo cuneiforme y grácil (x)
Cruce de las pirámides
x = cruzado
Haz cortico-espinal lateral (x)
Haz corticoespinal ventral
Méd. espinal
Motoneuronas α y γ e interneuronas
B. División somatotópica de la corteza motora primaria (M I)
Lengua
Laringe

Las neuronas excitadas del estriado liberan el transmisor inhibidor GABA junto con un cotransmisor, *sustancia* P (SP) o *encefalina* (v. D; transmisor, v. 55). Las **estaciones de salida** de los ganglios básales son Ia parte *reticular de Ia sustancia negra* (SNr) y Ia parte *interna del globo pálido* (GPi), que se inhibe por las neuronas GABA/SP del estriado (v. D). Tanto Ia SNr como el GPi inhiben por su parte (GABAérgico) el tálamo ventrolateral con alta actividad espontánea. La excitación del estriado origina, por Ia denominada **vía** directa, Ia **inhibición del tálamo.** Por el contrario, si se excitan las neuronas del estriado, liberándose GABA y encefalina, se inhibe Ia parte externa del globo pálido (Gpe), que inhibe al núcleo subtalámico mediante el transmisor GABA. Este último excita (glutamato) ambos núcleos de salida de Ia SNr y Ia parte interna del globo pálido, de forma que, por **vía** indirecta, se consigue una **profunda inhibición del** tálamo. Como el tálamo se proyecta de nuevo hacia las áreas corticales motoras y Ia corteza prefrontal, se genera un circuito córtico-tálamo-cortical a través de los ganglios básales que interviene en Ia motricidad del músculo esquelético **(circuito esqueleticomotor** vía pu-tamen). El **circuito oculomotor** discurre a través del núcleo caudado, SNr y *coliculo superior y* participa en Ia motricidad del ojo (v. 342 y 360). Las vías descendentes alcanzan desde Ia sustancia negra el techo *(tectum)* y el núcleo pontino peduncular.

A nivel fisiopatológico resulta importante el hecho de que Ia parte *compacta de Ia sustancia negra,* SNc, con sus *neuronas* dopaminérgicas, «irriga» al estriado con **dopamina** (v. D). Las neuronas GABA/SP del estriado se excitan por los receptores $D_1$ (aumento de AMPc), es decir, por Ia vía directa (v. antes); y las neuronas GABA/encefalina se inhiben por los receptores $D_2$ (disminución de AMPc), es decir, por Ia vía indirecta. Esta entrada de dopamina resulta esencial para el funcionamiento normal del estriado. Si se degeneran >70% de las neuronas dopaminérgicas de Ia SNc (enfermedad de Parkinson), por ejemplo, por predisposición genética, traumatismos (¡boxeo!), infecciones, etc., se llega generalmente a una *inhibición excesiva* del tálamo motor y por tanto de Ia *motricidad voluntaria.* Los **síntomas** son incapacidad para moverse *(acinesia)* y retardo de los movimientos *(bradicinesia),* marcha con pequeños pasos, escritura con letra pequeña *(micrografia)* y disminución de Ia mímica (cara cíe *máscara),* así como un *temblor de reposo grueso* (con movimientos de «contar dinero» del pulgar y dedos), un tono muscular elevado (rigidez) y una inclinación del cuerpo.

### Función del cerebelo

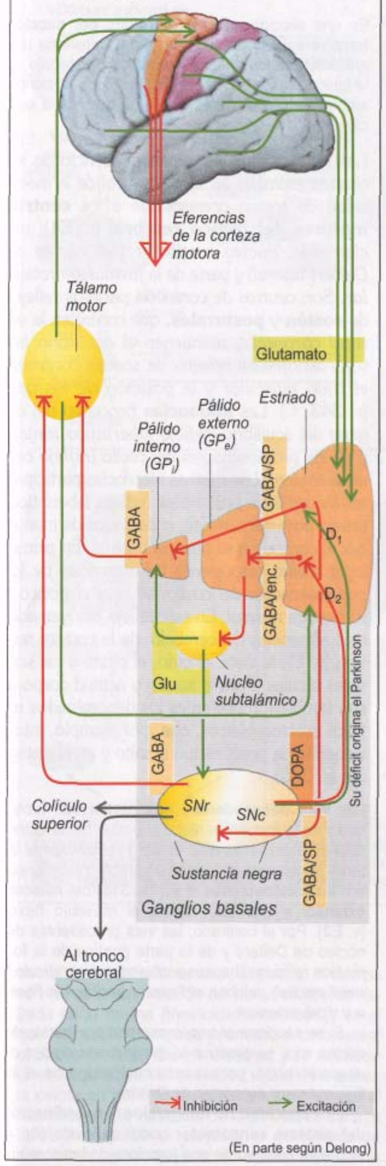
El cerebelo, que contiene tantas neuronas como todas las otras porciones del encéfalo juntas, es un **centro** importante de control motor **y** se relaciona con la corteza **y la** periferia mediante aferencias y eferencias (v. F, arriba). Participa en la planificación, *ejecución* y con tro/ de los movimientos; interviene también *en* la adaptación motora a nuevos movimientos *(aprendizaje motor).* El cerebelo está involucrado además en otras *funciones cerebrales superiores* (atención, etc.).

**Anatomía** (v. F, arriba). Las partes del cerebelo más antiguas, el *arquicerebelo (nodulo y floculo)* y el *paleocerebelo* (pirámide, uvula, paraflóculo y parte del lóbulo anterior) se encuentran en posición **medial.** La parte *intermedia* también se puede considerar medial. La parte más «nueva», que en los hombres está muy desarrollada, el *neocerebelo,* está situada lateralmente. En función de Ia información de las respectivas eferencias dominantes, el arquicerebelo y el vermis se describen también como *vestibuhce-rebelo.* el paleocerebelo como *espinocerebelo* y el neocerebelo como *pontocerebelo.* La corteza cere-belosa, con sus pliegues (láminas), está formada por tres capas, que de fuera adentro son: Ia capa *molecular* (con las dendritas de las células de Purkinje), Ia capa tie *las células de Purkinje* (somas) y Ia capa de *las células de los granos.*

**El cerebelo** medial y la parte intermedia participan en *el* control *de la* motricidad *de* sostén y agarre (v. Fl,2). así como en la motricidad visual (v. 342 y 360). Entradas: recibe *aferencias de* origen espinal, vestibular y visual, asi como *eferencias de* las señales motoras descendentes para la motricidad esquelética. Las salidas del cerebelo discurren por los *núcleos intracerebelosos fastigio, globoso* y *emboliforme.* hasta los centros motores de la ME y el tronco cerebral, así como hasta el *núcleo vestibular* extracerebeloso *(núcleo de Deiters* lateral). Desde aquí se influye en la motricidad ocular y, por el haz vestibulospinal, en la motricidad de la marcha y apoyo.

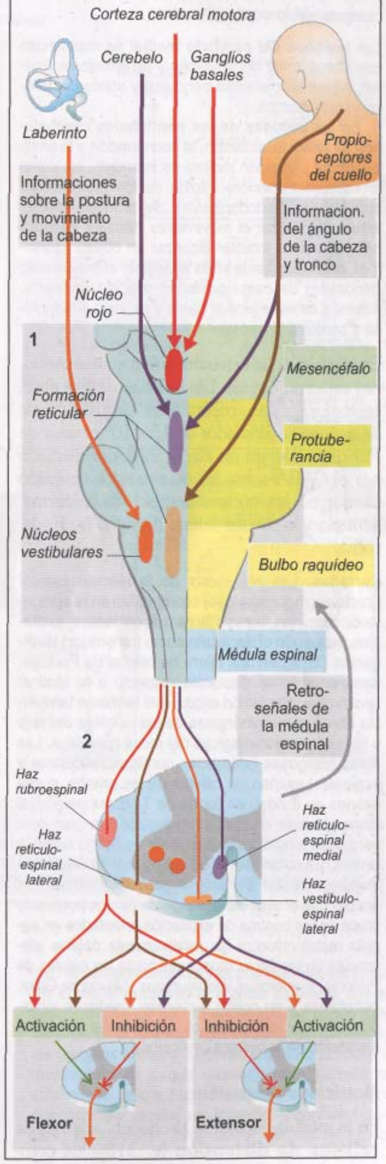
El **cerebelo** lateral (= hemisferio) participa en la programación motora (v. **F3).** Su plasticidad funcional posibilita además la adaptación motora y *el* aprendizaje del desarrollo motor. Existen relaciones bidireccionales con la corteza. Las entradas vienen a) a través de los *núcleos de la protuberancia* y de las *fibras musgosas, de* las correspondientes áreas de la corteza que intervienen en la fase de preparación de los movimientos (corteza *de asociación* premotora. parietal y prefrontal. corteza sensomotora y visual), así como b) a través de la *oliva inferior* y las *fibras ascendentes de* los centros motores corticales y subcorticales.

**D. Ganglios basales: vías aferentes y eferentes**


Eferencias de la corteza motora
Tálamo motor
Glutamato
Estriado
Pálido externo ($GP_e$)
Pálido interno ($GP_i$)
GABA
GABA/SP
$D_1$
GABA/enc.
$D_2$
Glu
Nucleo subtalámico
Su déficit origina el Parkinson
GABA
DOPA
Colículo superior
SNr
SNc
Sustancia negra
GABA/SP
Ganglios basales
Al tronco cerebral
Inhibición
Excitación

(En parte según Delong)

**E. Centros, vías y aferencias de la función motora de sostén**


Corteza cerebral motora
Cerebelo
Ganglios basales
Laberinto
Propio-ceptores del cuello
Informaciones sobre la postura y movimiento de la cabeza
Informacion. del ángulo de la cabeza y tronco
Núcleo rojo
1
Glutamato
Mesencéfalo
Formación reticular
Protube-rancia
Núcleos vestibulares
Bulbo raquídeo
Médula espinal
Retro-señales de la médula espinal
2
Haz rubroespinal
Haz reticulo-espinal lateral
Haz reticulo-espinal medial
Haz vestibulo-espinal lateral
Activación
Inhibición
Inhibición
Activación
Flexor
Extensor

Las eferencias del cerebelo lateral salen del núcleo dentado, por el tálamo motor, hasta los campos de *la corteza motora.*

Las **lesiones del cerebelo medial** se manifiestan con alteraciones del equilibrio y oculomotoras (mareo, náuseas, nistagmo pendular) y ataxia del tronco y de la marcha.

En las **lesiones de los hemisferios** cerebelosos se altera la iniciación, la coordinación y la finalización de la función motora de intención, así como la «desprogramación» rápida de los movimientos opuestos (= diadococinesia). Se produce temblor antes de finalizar el movimiento *(temblor intencional),* errores al intentar alcanzar un objeto *(dismetría),* oscilación hacia atrás al detener el movimiento *(fenómeno de carga posterior)* y adiadococinesia. Además se entontece el habla y se vuelve monótona y pastosa *(disartria).*

En el cerebelo la estructura *fina* y las conexiones están unificadas. Las salidas *de* la corteza cerebelosa están constituidas exclusivamente de axones de alrededor de $15 \cdot 10^6$ *células de Purkinje.* Tienen un efecto inhibidor mediado por el GABA sobre las neuronas de conexión ulterior de los núcleos fastigio, emboliforme, dentado y vestibular lateral (Deiters) (v. F, derecha).

**Entradas.** Las aferencias de la médula espinal (tracto espinocerebeloso) conmutadas en la *oliva inferior* terminan como **fibras ascendentes** excitables (actuando el aspartato como transmisor) divergentes (1:15), en una hilera de células de Purkinje, transversalmente dispuesta respecto a la lámina: centra tie *estimulación sagital.* Ahí terminan también las fibras serotoninérgicas de los *núcleos del rafe* y las vías noradrenérgicas del *locus coeruleus.* Las fibras musgosas (aferencias puntinas, reticulares y espinales) excitan las células de los granos, cuyos axones se dividen en forma de T *(fibras paralelas)* disponiéndose en la capa molecular con gran convergencia longitudinal (alrededor de $10^5$:1) hacia la lámina, y excitan hileras de varios mm de células de Purkinje: centro *de estimulación longitudinal.* Se acepta que el sistema ascendente (en los puntos de cruce de los centros de excitación orientados en ángulo recto) refuerza las relativamente débiles aferencias de las fibras musgosas hacia las células de Purkinje. Numerosas interneuronas (células de Golgi, estrelladas y en cesta) aumentan, mediante inhibición lateral y retrógrada, el contraste del patrón de excitación en la corteza cerebelosa.

## Motricidad **de sostén**

En la médula espinal se producen, además de **reflejos** de distensión (v. 316), los complicados *reflejos de extensión* y *flexión* (v. 320).

En una sección medular **(parálisis por sección transversal)** se produce de forma transitoria una anulación de los reflejos periféricos por debajo de la lesión *(arreflexia, shock espinal),* que posteriormente vuelven a aparecer aunque persista la sección.

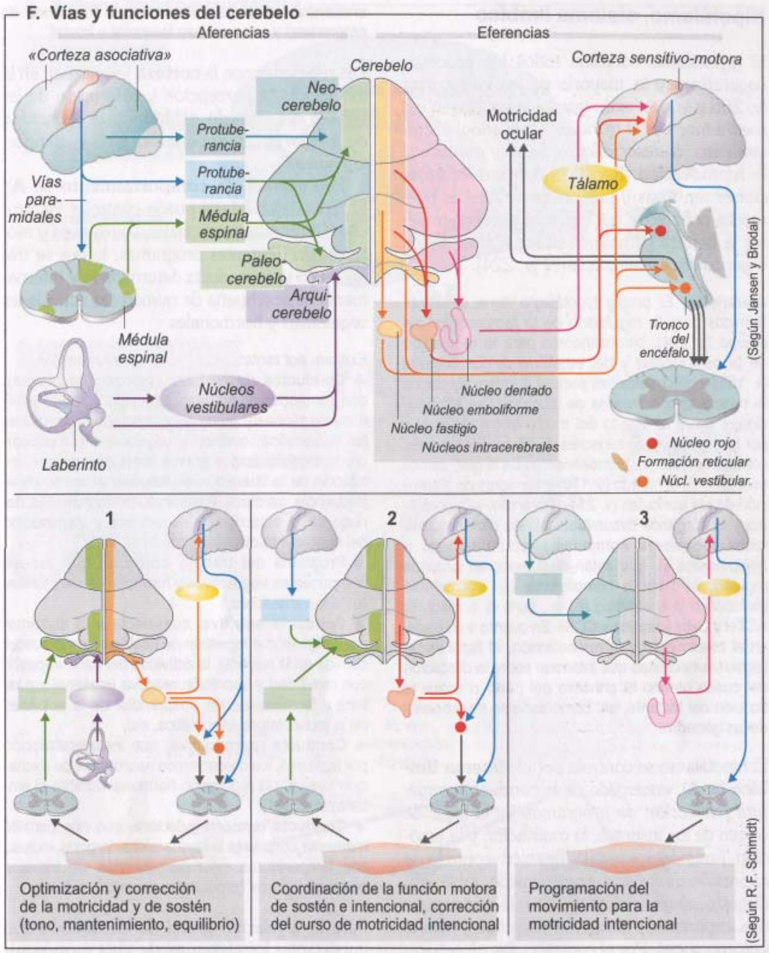
Los reflejos espinales están al servicio de los centros espinales (v. E). **El** control de la motricidad de sostén corresponde **a** los centros motores del tronco **cerebral** (v. El): *núcleo rojo, núcleo vestibular* (del *núcleo de Deiters lateral)* y parte de la formación reticular. Son centros de conexión para los reflejos de sostén y posturales, que controlan la actitud *corporal* y mantienen el equilibrio (involuntario). Los reflejos de sostén controlan el tono *muscular* y la posición de *los ojos* (v. 343, C). Las afluencias proceden del órgano del equilibrio *(reflejo laberíntico tónico)* y de los propiosensores del cuello *(reflejo cervical tónico).* Las mismas aferencias participan en los *reflejos posturales* (reflejo laberíntico, reflejo postural cervical), encargados de mantener el cuerpo en su postura normal. En primer lugar, como respuesta a las aferencias de los propiosensores del cuello, se lleva el tronco a su postura normal. En este reflejo influyen además aferencias del cerebelo, de la corteza motora (v. C), la vista, el oído, el olfato y los sensores táctiles. Para el sostén y actitud corporal son también importantes los denominados reflejos estotocinéticos, que, por ejemplo, intervienen en la preparación al salto y en el nistagmo (v. 360).

Las **vías descendentes** que parten del *núcleo rojo y* de la *formación reticular bulbar* hacia la médula espinal *(haces rubrospinal* y *reticulospinal lateral)* tienen esencialmente un efecto inhibidor sobre las motoneuronas α y γ (v. 316) del músculo extensor y excitador sobre el músculo flexor (v. E2). Por el contrario, las vías procedentes del núcleo de Deiters y de la parte pontina de la formación reticular *(haces vestibulospinal* y *reticulospinal medial),* inhiben el flexor y excitan las fibras α y γ del extensor.

Si se secciona el tronco cerebral por debajo del núcleo rojo, se produce la denominada *rigidez de descerebración,* porque entonces predomina el influjo extensor del núcleo de Deiters.

La **capacidad de integración** y coordinación **del** sistema sensomotor queda reflejada con el siguiente ejemplo de una jugadora de tenis: mientras el contrario está sacando la pelota, el cuerpo se mueve en la dirección del punto teórico de llegada de la misma *(motricidad intencional),* en el que se debe mantener *(motricidad de sostén)* el apoyo correcto (pierna derecha) y el equilibrio (brazo izquierdo). La *motricidad visual* «mantiene» la pelota en «el ojo», la corteza visual analiza el movimiento y la velocidad de la pelota. La corteza cerebral «asociativa» proyecta el movimiento de devolver la pelota, teniendo en cuenta la pelota, la red, el campo contrario y la posición del contrario, así como el retroceso al golpear la pelota que se debe compensar con movimientos de apoyo. Con las programaciones de movimientos del cerebelo y los ganglios básales, la corteza motora produce el movimiento de saque deseado, que permite no sólo que la pelota llegue al campo contrario, sino que además realice un trayecto tagencial («cortar») en rotación *(motricidad intencional rápida aprendida).*

### F. Vías y funciones del cerebelo


Aferencias
Eferencias
«Corteza asociativa»
Cerebelo
Corteza sensitivo-motora
Neo-cerebelo
Protube-rancia
Protube-rancia
Vías para-midales
Médula espinal
Paleo-cerebelo
Arqui-cerebelo
Médula espinal
Núcleos vestibulares
Laberinto
Motricidad ocular
Tálamo
Tronco del encéfalo
Núcleo dentado
Núcleo emboliforme
Núcleo fastigio
Núcleos intracerebrales
● Núcleo rojo
Formación reticular
● Núcl. vestibular.
1
2
3
Optimización y corrección de la motricidad y de sostén (tono, mantenimiento, equilibrio)
Coordinación de la función motora de sostén e intencional, corrección del curso de motricidad intencional
Programación del movimiento para la motricidad intencional

(Según Jansen y Brodal)

(Según R.F. Schmidt)

## **Hipotálamo, sistema** límbico

El hipotálamo coordina todos los procesos *vegetativos* y la mayoría de los endocrinos (v. 266 y ss.). Además integra la regulación del medio *interno,* el ritmo uigi/ia-sueño y el crecimiento, el *desarrollo corporal y anímico* y la reproducción. Recibe numerosas informaciones sensitivas y humorales (v. A). Las hormonas peptídicas, por ejemplo, pueden atravesar la barrera hematoencefálica a nivel de los órganos circunueníricu/ares (v. 224).

Aferencias. El propio hipotálamo tiene sensores térmicos para Ia regulación de Ia *temperatura del cuerpo (v.* 224), osmosensores para Ia regulación de Ia *osmolalidad* y del *equilibrio de los líquidos* (v. 168) y glucosensores para el mantenimiento de Ia *concentración mínima de glucosa.* Las informaciones sobre el estado del medio interno Ie llegan por las neuronas de sensores de diferentes lugares, como, por ejemplo, termosensores de Ia piel, osmosensores en el hígado (v. 170) y sensores de distensión de las aurículas (v. 214). Para ello, el hipotálamo y los órganos circunventriculares tienen numerosos *receptores hormonales* (como cortisol o angiotensina II), que están dispuestos en circuitos reguladores para Ia *homeostasia del intercambio metabólico* y *energético* (p. ej., para el cortisol, Ia ACTH y CRH y leptina y CCK). En cuanto a su papel en el crecimiento y Ia reproducción, al hipotálamo llegan las neuronas que informan sobre Ia dilatación del cuello uterino al principio del parto o sobre Ia succión del lactante, así como *señales hormonales* de las gónadas.

El hipotálamo se controla por el sistema límbico (v. A), encargado de la conducta congénita *(«selección de programas»)* y el lugar de origen de los instintos, la motivación y la emoción («mundo interno»). También controla la *expresión de las emociones* (miedo, rabia, ira, disgusto, alegría, felicidad, etc.), lo que supone una importante *producción de señales* para el entorno social. Por el contrario, los olores son señales que proceden del entorno, estrechamente relacionas con el comportamiento, lo que en el lenguaje coloquial se expresa como «ambiente familiar» (no necesariamente una actitud de alarma) o «no poder soportar el olor» (¡alarma!).

El sistema límbico tiene una parte cortical *(hipocampo, circunvolución parahipocámpica, circunvolución cingular,* parte de Ia corteza olfatoria) y otra *subcor-tical (cuerpo amigdalino, núcleos del septo, núcleo talámico anterior).* Las *conexiones* recíprocas se encuentran en el hipotálamo lateral *(demanda de programas)* y en Ia corteza temporal y frontal.

Las relaciones con la **corteza** intervienen en la asociación de *percepción* y *valoración* de las señales del «mundo exterior» y la *capacidad de memoria,* tan importantes para el comportamiento.

**Programas** de comportamiento (v. A). El hipotálamo lateral puede controlar los procesos inferiores hormonales, vegetativos **y** motores con diferentes programas, lo que se traduce con una conducta determinada **e** internamente se acompaña de numerosas actividades vegetativas **y** hormonales.

Existen, por tanto:

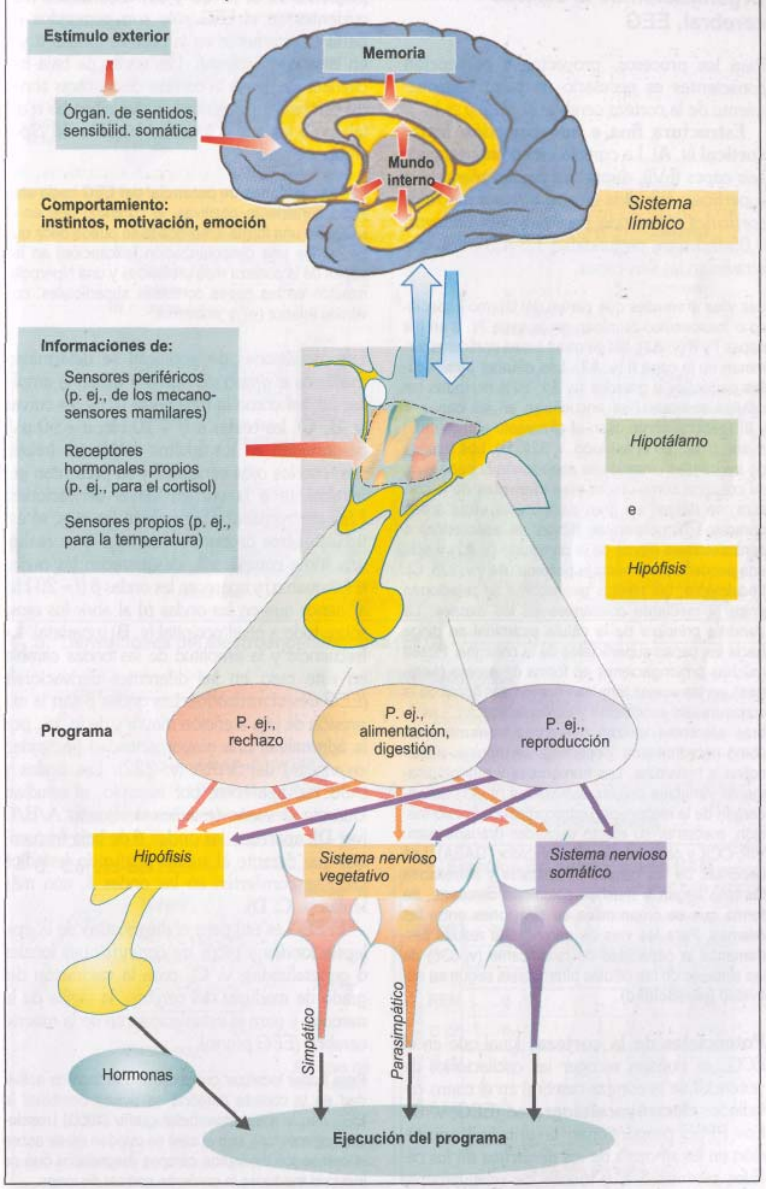
» **Conductas de** rechazo (reacción de alarma), con componentes somáticos (actitud corporal y mímica de rechazo, huida o contraataque), hormonales (adrenalina, cortisol) y vegetativos (simpático): producción de ácidos grasos libres energéticos, inhibición de Ia liberación de insulina, aumento de Ia frecuencia cardíaca y respiratoria, incremento del riego de Ia musculatura esquelética y disminución del riego del tracto gastrointestinal, etc. » Programa del trabajo **corporal,** que incluye componentes vegetativos y hormonales muy similares a los anteriores;

- **Conducta** nutritiva, que afecta a Ia alimentación, digestión e ingestión de líquidos (como buscar comida en Ia nevera), Ia actividad del parasimpático con movilidad y secreción reactiva intestinal y gástrica y Ia minimización posprandial de Ia actividad de Ia musculatura esquelética, etc.
- **Conducta** reproductiva, que incluye atracción por Ia pareja, los mecanismos neuronales de excitación sexual y Ia regulación hormonal durante el embarazo (v. 304).

» **Conducta** termorreguladora, que nos permite mantener constante Ia temperatura corporal, incluso con temperaturas externas extremas y/o trabajos corporales duros (producción de calor) (v. 224).

Para la regulación global de la conducta son importantes los sistemas de **vías monoaminérgicas** (neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas **y** serofoninérgicas), que parten del tronco del encéfalo hacia prácticamente todas las regiones cerebrales. **El** estímulo experimental del componente noradrenérgico origina un refuerzo positivo (produciendo satisfacción **y** recompensa), mientras que las neuronas serotoninérgigas forman parte del «sistema de insatisfacción». Los sistemas monoaminérgicos también son puntos de aplicación de muchos psico/órmacos.

**A. Sistema límbico e hipotálamo**


Estímulo exterior
Memoria
Órgan. de sentidos, sensibilid. somática
Mundo interno
Comportamiento: instintos, motivación, emoción
Sistema límbico
Informaciones de:
Sensores periféricos (p. ej., de los mecanosensores mamilares)
Receptores hormonales propios (p. ej., para el cortisol)
Sensores propios (p. ej., para la temperatura)
Hipotálamo
e
Hipófisis
Programa
P. ej., rechazo
P. ej., alimentación, digestión
P. ej., reproducción
Hipófisis
Sistema nervioso vegetativo
Sistema nervioso somático
Simpático
Parasimpático
Hormonas
Ejecución del programa

## Organización de Ia corteza cerebral, EEG

Para los procesos, proyectos y percepción conscientes es necesario un buen funcionamiento de la corteza cerebral (v. 322 y ss.).

**Estructura** fina **e interconexión** intracortical (v. A). La corteza está compuesta por seis capas (IVI), dispuestas paralelamente a la superficie, y dividida en *columnas* o *módulos corticales* en sentido perpendicular (diámetro 0,05-0,3 mm, profundidad 1,3-4,5 mm), que atraviesan las seis capas.

Las **vías aferentes** que parten del tálamo específico o ¡nespecífico terminan en Ia capa IV, y en las capas I y Il (v. A3); las de otras áreas corticales terminan en Ia capa Il (v. **A2).** Las **células piramidales** pequeñas y grandes (v. A1; 80% de todas las células corticales) se encuentran en las capas V y III (generalmente usan el glutamato como transmisor, p. ej., en el estriado, v. 325, D). Los *axones* de las células piramidales abandonan Ia capa 6 de su columna como únicas **vías eferentes** de Ia corteza; se dirigen en gran parte hacia otras áreas corticales homolaterales (fibras de asociación) o contralaterales (fibras de Ia comisura) (v. A2) y sólo una pequeña parte hacia Ia periferia,(A4 y v. 325, C). Localmente, las células piramidales se relacionan entre sí mediante colaterales de los axones. La *dendrita principal* de Ia célula piramidal se dirige hacia las capas superficiales de Ia columna. Posee muchas prolongaciones en forma de espina **(espinas),** en las cuales terminan numerosas fibras de Ia comisura, de asociación y cortícotalámicas. Las fibras aferentes utilizan diferentes **transmisores,** como noradrenalina, dopamina, serotonina, acetíl-colina e histamina. Las numerosas y morfológicamente variables *células estrelladas* (v. A1) se encargan de Ia elaboración intracortical de Ia información, mediante su efecto excitador (transmisores: VIP, CCK y otros péptidos) o inhibidor (GABA). Las dendritas de las células piramidales y estrelladas también llegan a muchas columnas cercanas, de forma que se crean miles de relaciones entre las mismas. Para las vías de aprendizaje resulta fundamental Ia capacidad de modificarse (v. 336) de las sinapsis de las células piramidales según su actividad **(plasticidad).**

Potenciales de **la** corteza. Igual que en el ECG, se pueden recoger las oscilaciones de potencial de la corteza cerebral en el cuero cabelludo: electroencefalograma (EEG, v. B). Los PPSE proporcionan la principal aportación en las sinopsis *de las dendritas de las células piramidales,* y menos los relativamente pequeños PPSI (v. 50 y ss.). Los ritmos más evidentes en el EEG sólo son generados en parte directamente en la corteza (ondas α y γ en la vida consciente). Las ondas de baja frecuencia «llegan» a la corteza desde otras zonas del cerebro (transmisión), como las ondas α del tálamo y las ondas θ probablemente del hipocampo.

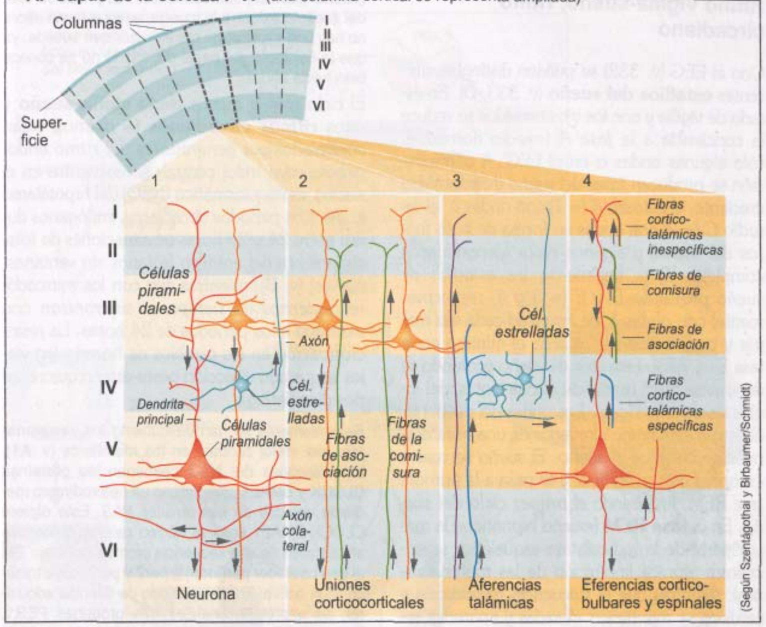
**Las oscilaciones de potencial del EEG** hacia abajo se consideran positivas, al contrario que en el ECG. De una forma simplificada se puede decir que se origina una despolarización (excitación) en las capas de Ia corteza más profundas y una hiperpola-rización en las capas corticales superficiales, con vértice inferior (+), y viceversa.

Las oscilaciones de potencial se determinan mediante el grado de *vigilia* y varían la amplitud *(a),* así como la frecuencia *(f)* de las curvas (v. B, C): las ondas <x (f = 10 Hz; α = 50 µV) predominan en los adultos despiertos (relajados, con los ojos cerrados) y se presentan generalmente a la vez en varias derivaciones: *EEG sincronizado.* Si se abren los ojos, se estimulan otros órganos sensoriales o se realiza una suma complicada, desaparecen las ondas α (bloqueo a) y aparecen las ondas β (f = 20 Hε, α menor que en las ondas a) al abrir los ojos, sobre todo a nivel occipital (v. B) y parietal. La frecuencia y la amplitud de las ondas cambia en este caso en las diferentes derivaciones *(EEG desincronizado).* Las ondas β son la expresión de una atención mayor y de (p. ej., por la adrenalina) una mayor actividad («actividad en vigilia») del SARA (v. 322). Las ondas γ (>30 Hz) aparecen, por ejemplo, al estudiar. Durante el sueño (estadios del sueño A/B/C [ver D]) aparecen las ondas *θ* de baja frecuencia, que durante el sueño *profundo* (estadios D/E) se convierten en las ondas δ, aún más lentas (v. C, D).

El EEG es útil para el diagnóstico de la epilepsia (ondas *y picos de convulsiones* locales o generalizadas; v. C), para la valoración del grado de madurez del cerebro, la vigilia de la narcosis y para el establecimiento de la muerte cerebral *(EEG plano).*

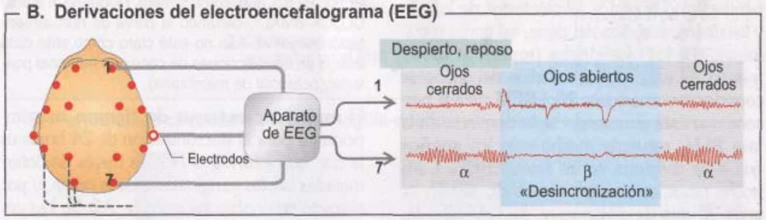
*Pata* poder localizar con exactitud el foco de actividad en Ia corteza cerebral se puede combinar el EEG con Ia magnetoencefalografía **(MEG)** (resolución milimétrica), con el cual se pueden medir sobre el cráneo los diminutos *campos magnéticos* que se inducen mediante Ia corriente cortical de iones.

A. Capas de la corteza I-VI (una columna cortical se representa ampliada)

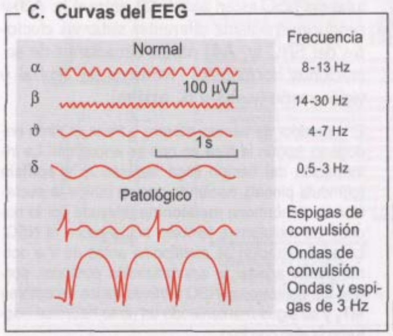

Columnas
I
II
III
IV
V
VI
Superficie
1
2
3
4
I
II
III
IV
V
VI
Células piramidales
Axón
Cél. estrelladas
Dendrita principal
Células piramidales
Fibras de asociación
Fibras de la comisura
Axón colateral
Cél. estrelladas
Fibras corticotalámicas inespecíficas
Fibras de comisura
Fibras de asociación
Fibras corticotalámicas específicas
Neurona
Uniones corticocorticales
Aferencias talámicas
Eferencias corticobulbares y espinales

(Según Szentágothai y Birbaumer/Schmidt)

B. Derivaciones del electroencefalograma (EEG)

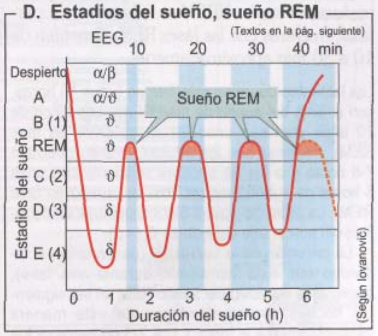

1
7
Aparato de EEG
Electrodos
Despierto, reposo
Ojos cerrados
Ojos abiertos
Ojos cerrados
1
7
α
β
α
«Desincronización»

C. Curvas del EEG



D. Estadios del sueño, sueño REM

(Textos en la pág. siguiente)



(Según Iovanovič)

## Ritmo vigilia-sueño, ritmo circadiano

Con *el* EEG (v. 332) *se pueden* distinguir diferentes estadios del **sueño** (v. 333, D). En estado de vigilia y con los ojos cerrados se reduce la conciencia a la *fase A* («medio dormido»); sólo algunas ondas α en el EEG. A continuación se producen fases del sueño de intensidad creciente, el estadio B (= 1) con ondas Θ, el estadio C (= 2) con ondas en forma de huso (husos del sueño) y algunos picos (denominados complejos K) y, finalmente, los estadios de sueño *profundo D* y £ (= 3 y 4, respectivamente) con ondas δ, de amplitud cada vez mayor y cuya frecuencia alcanza el mínimo en la fase E (v. 333). Esta fase de sueño profundo se denomina SWS (sueño de ondas lentas, del inglés *slow wave sleep).* Las ondas del despertar alcanzan el máximo alrededor de una hora después de conciliar el sueño. El sueño se vuelve entonces más superficial y se pasa a la primera fase REM, finalizando el *primer ciclo del sueño.* En la **fase REM** («sueño hipnótico») la mayor parte de la musculatura esquelética se encuentra atónica (inhibición de las motoneuronas), mientras que la frecuencia respiratoria y cardíaca se mantienen elevadas y aparecen repentinos movimientos involuntarios de la cara y los dedos, erección del pene, así como movimientos de los ojos rápidos (rapid eye *movements).* El resto de los estadios del sueño se consideran como sueño N(o)-REM. Si a la persona que está durmiendo se le despierta en la fase REM, recuerda mucho más los **sueños** que si se despierta en las fases NREM. Cada noche pasamos por **4-5 ciclos** de **sueño** de unos 90 min de duración (v. 333, D). Por las mañanas el sueño NREM es **más** corto **y** superficial, mientras que las fases **REM** aumentan de 10 a 30 min aproximadamente.

Los lactantes duermen más tiempo (unas 16 horas, con el 50% del sueño de fase REM). Los niños de 10 años duermen unas 10 horas (20% de fase REM), mientras que los adultos jóvenes duermen 7-8 horas y a los 50 años es suficiente con unas 6 horas de sueño (con un 20% del sueño en fase REM). La parte del sueño SWS disminuye en beneficio del porcentaje del estadio C (= 2).

La privación de la fase REM (despertando al individuo que está durmiendo durante esa fase), aumenta la duración del sueño REM en las siguientes noches, «recuperándose» de esta manera ostensiblemente el mismo. Los 2-3 primeros ciclos (sueño nuclear) son *esenciales. La* privación total del sueño conduce a la muerte, aunque hasta ahora no hay una explicación clara de por qué sucede, ya que la fisiología del papel del sueño no se conoce bien hasta ahora.

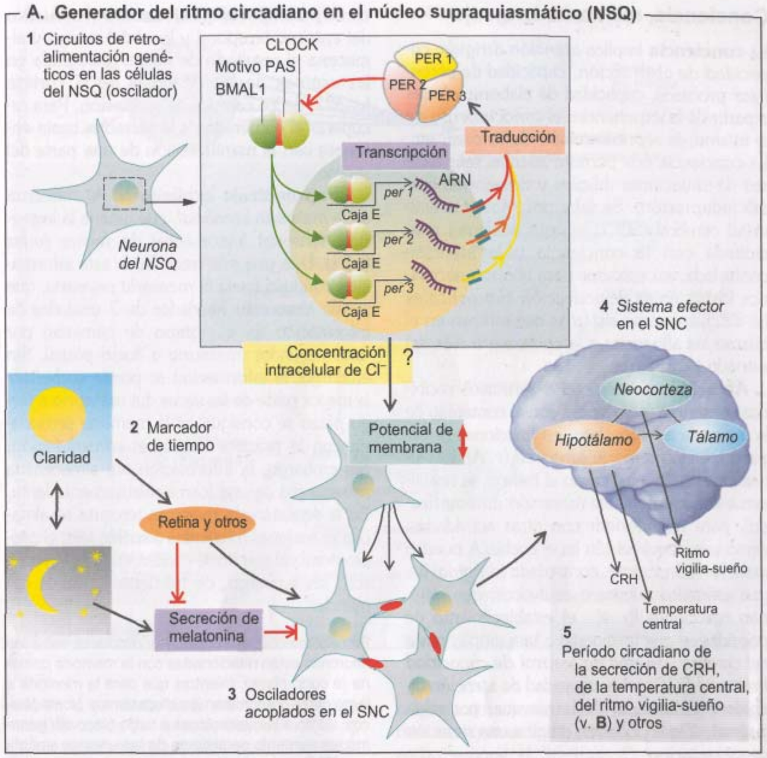
El ciclo más o menos diario vigilia-sueño y otros ritmos circadianos (= diurnos) están controlados por *generadores del ritmo endógenos,* cuyo «reloj central» se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo (v. A). Los períodos circadianos endógenos duran entre 24 y 25 horas en situaciones de total aislamiento del entorno (sótanos sin ventanas, cuevas) (v. B), mientras que con los marcadores *externos de tiempo* se sincronizan con exactitud a los períodos de 24 horas. La resincronización en los cambios de horario (en viajes largos con dirección oeste-este) requiere varios días *(jetlag).*

Recientemente se han descubierto los «engranajes» del «reloj central» en los mamíferos (v. A1). Las neuronas del NSQ contienen las proteínas CLOCK y BMAL1, que forman un heterodímero mediante enlaces de sus ámbitos PAS. Este dímero CLOCK-BMAL1 llega al núcleo celular, uniéndose ahí a través de una secuencia promotora («caja E») al gen oscilador per(íodo)1, per2 y per3, cuya transcripción activa. Tras un período de latencia adquieren su expresión final las tres proteínas PER1, PER2, PER3, que, como trímero, bloquean el efecto CLOCK-BMAL1, cerrando la curva de retroalimentación negativa. Aún no está claro cómo este ciclo influye en las reacciones de conexión neuronal posterior (potencial de membrana).

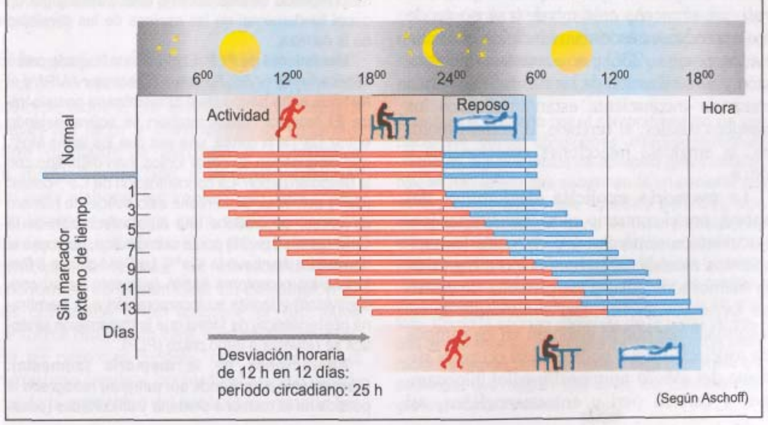
El marcador externo de tiempo más importante para la sincronización de 24 horas es la *luz,* que informa al NSQ a través de determinadas células ganglionares de la retina, y por el tracto retionohipotalámico (v. A2,3). Las células del NSQ están acopladas entre sí (v. A3) y producen mediante diferentes sistemas efectores del SNC (v. A4) ritmos circadianos de secreciones hormonales, temperatura central y vigilia-sueño (v. A5 y B, arriba).

El marcador de tiempo acelera o frena el ritmo endógeno, según la fase en que se encuentre. La información del tiempo llega también a la epífisis (glándula pineal), haciendo que se inhiba la secreción de la hormona melatonina (elevada por la noche). La melatonina también actúa sobre el NSQ. La administración de melatonina antes de ir a dormir puede acortar la sincronización posterior, porque tranquiliza a los NSQ a través de los receptores $MT_2$ y se sigue manteniendo un ritmo neuronal nocturno (salvo con luz).

A. Generador del ritmo circadiano en el núcleo supraquiasmático (NSQ)


1 Circuitos de retroalimentación genéticos en las células del NSQ (oscilador)
CLOCK
Motivo PAS
BMAL1
PER 1
PER 2
PER 3
Traducción
Transcripción
ARN
per 1
Caja E
per 2
Caja E
per 3
Caja E
Neurona del NSQ
Concentración intracelular de Cl⁻
?
2 Marcador de tiempo
Claridad
Retina y otros
Secreción de melatonina
Potencial de membrana
3 Osciladores acoplados en el SNC
4 Sistema efector en el SNC
Neocorteza
Hipotálamo
Tálamo
Ritmo vigilia-sueño
CRH
Temperatura central
5 Período circadiano de la secreción de CRH, de la temperatura central, del ritmo vigilia-sueño (v. B) y otros

B. Periodicidad circadiana del ritmo vigilia-sueño



(Según Aschoff)

## Conciencia, memoria, lenguaje

La conciencia implica *atención dirigida, capacidad de abstracción,* capacidad *de verbalizar* procesos, capacidad de elaborar *planes* a partir de la experiencia, el *conocimiento de sí mismo,* la *representación de valores,* etc. La conciencia nos permite además salir airosos de situaciones difíciles y desacostumbradas *(adaptación).* Se sabe poco sobre la actividad cerebral (SCCL, v. más adelante) relacionada con la conciencia y la atención controlada, excepto que para ello son necesarios los sistemas *de activación subcorticales* (v. 322), así como sistemas que inhiben en el tálamo las afluencias a la corteza a través del estriado (v. 326).

Atención. Los estímulos sensitivos recibidos se comparan y valoran con el contenido de la memoria a largo plazo, en fracciones de segundo, en la *memoria sensorial* (v. A). Las situaciones rutinarias, como el tráfico, se resuelven inconscientemente *(atención automatizada), para* no interferir con otras actividades, como una conversación en el coche. A nuestra *atención consciente, controlada (dirigida)* llegan estímulos nuevos o equívocos, que originan reacciones (p. ej., el establecimiento de prioridades) que involucran a una amplia parte del cerebro *(sistema de control de capacidad limitada, SCCL).* La capacidad de atención dirigida está limitada, de forma que, por regla general, sólo la podemos dirigir a una situación de estimulación.

Existe una memoria implícita *(procedural)* que almacena costumbres y se ocupa de los aprendizajes asociativos (reflejos condicionados; p. ej., v. 236) y no asociativos (habituación y sensibilización de las vías reflejas). En la memoria inconsciente están implicados los ganglios básales, el cerebelo, la corteza motora, la amígdala (reacciones emocionales) y otros.

La **memoria** explícita *(declarativa, del saber),* por el contrario, almacena hechos (conocimientos semánticos) y vivencias (conocimientos episódicos) (si han vivido a través de la memoria dirigida) y los presenta de nuevo de forma consciente. Del *almacenaje* de las informaciones que se elaboran en los campos de asociación uni y polimodal se ocupa el sistema *del lóbulo temporal medial* (hipocampo, y corteza peri y entorinencefálica, así como parahipocámpica): elabora el *contexto* del entorno temporal y local del suceso y almacena el resultado de forma retrógrada en las espinas de las dendritas de la corteza (v. 322) de los campos de asociación. Para recuperar el contenido de la memoria basta entonces con la manifestación de una parte del suceso.

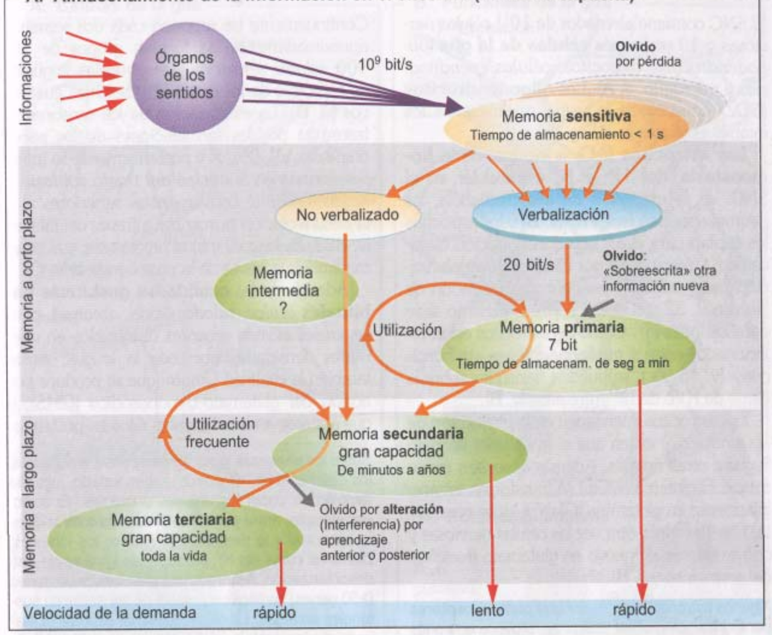
El aprendizaje explícito (v. A) comienza en la *memoria sensorial,* que retiene la impresión sensorial (automática) de *forma fugaz* (<1 s). Una pequeña fracción de esta información continúa hasta la *memoria primaria,* que puede almacenar alrededor de 7 unidades de información (p. ej., grupo de números) por unos segundos *(memoria a corto plazo).* Sin embargo, la información se puede *verbalizar* la mayor parte de las veces. La memoria a largo *plazo se* consigue en la memoria secundaria con la práctica frecuente: consolidación. Sin embargo, la información ahí almacenada se recupera de una forma relativamente lenta. En la denominada memoria terciaria se almacenan acciones frecuentes (escribir, leer, el propio nombre) que no se olvidan en toda la vida y son, sin embargo, de frecuente y rápida demanda.

Probablemente las *conexiones circulares* entre las neuronas están relacionadas con la *memoria primaría (a corto plazo),* mientras que para la *memoria a largo plazo* predominan los *mecanismos biomecánicos.* Junto *a* las *variaciones a* largo plazo *del geno-ma,* un aumento persistente de las uniones sinápti-cas (PLP, potenciación a largo plazo), por un estímulo repetido durante horas o días, podría jugar un papel fundamental en las espinas de las dendritas de la corteza.

**Mecanismo de** PLP. El glutamato liberado presinápticamente (v. 55, F) activa el receptor AMPA y el Na* que entra despolariza la membrana postsinápi-ca. El receptor NMDA también se activa, dejando entrar $Ca^{+}$* a la célula, una vez que los iones $Mg^{2+}$, que bloqueaban su canal iónico, han difundido con la despolarización. La concentración de $Ca^{2}$* celular [$Ca^{2}$*], aumenta. Si se repite esto suficiente número de veces, se produce una autofosforilación de la CaM-cinasa II (v. 36) por la calmodulina, que cesa al descender de nuevo la [$Ca^{2}$*], La CaM-cinasa II fos-foriliza los receptores AMPA (aumento de su conductividad) y facilita su incorporación a la membrana postsináptica, de forma que la transmisión sináp-tica se refuerza a largo plazo (PLP).

**Alteraciones de la memoria (amnesia).** Clínicamente se entiende por *amnesia retrógrada* la pérdida de la memoria primaria y dificultades (pasajeras) en la demanda de la memoria secundaria (motivo: sacudida del cerebro, electroshock, etc.). La *amnesia anterógrada* consiste en la incapacidad de transmitir información nueva de la memoria primaria a la secundaria (el denominado *síndrome de Korsakoff).*

A. Almacenamiento de la información en el encéfalo (memoria explícita)



El lenguaje es útil como medio de comunicación: *recepción de información* a través de los ojos, oídos y, por ejemplo, en los ciegos, a través del tacto y transmisión de *información* mediante la escritura y el lenguaje (v. 370). Por otro lado, el lenguaje es necesario para elaborar las impresiones sensoriales conscientes, es decir, para elaborar *conceptos,* que se pueden volver a verbalizar. En principio, es posible un *almacenamiento económico* en la memoria. La elaboración de los conceptos y del lenguaje se distribuye de forma distinta en cada hemisferio cerebral. En las personas diestras, casi siempre es el hemisferio cerebral izquierdo el asiento principal de la capacidad del habla (denominado hemisferio dominante, plano temporal grande), mientras que en los zurdos, el hemisferio derecho supone el 30-40%. El hemisferio no dominante es también importante para el reconocimiento de las palabras, la entonación y numerosas acciones no verbales, como la música, el pensamiento espacial y el reconocimiento del rostro.

Esto queda ilustrado por el comportamiento de los pacientes cuyas conexiones interhermisféricas (como en algunos casos de epilepsia grave intratable) se han tenido que seccionar. Si un paciente de estas características (de «cerebro partido»), por ejemplo, palpa con la mano derecha (información en el hemisferio cerebral izquierdo) un objeto, lo puede nombrar verbalmente. Si lo toca con la mano izquierda (hemisferio derecho), esto no es posible, sin embargo puede mostrar un objeto similar en una foto. Como la sección completa de la unión de ambos hemisferios se acompaña de muchas otras alteraciones graves, sólo se realiza esta operación *en* pacientes que cursan con crisis de convulsiones graves, no controlables.

## Glía

El SNC contiene alrededor de $10^{11}$ células nerviosas **y** 10 veces **más células** de **la glía** (o/igodendrocifos, asírocitos, *células ependimarias* y microg/ía, v. A). Los oligodendrocitos (ODZ) constituyen la vaina mielínica de los axones centrales (v. A).

Los astrocitos (AC) se ocupan de la homeostasia del $H^+$ y $K^+$ extracelular en el SNC: en la excitación de alta frecuencia, las neuronas sueltan /ones $K^+$ (v. B) y los astrocitos los captan para evitar una concentración elevada de $K^+$ intersticial y por tanto una despolarización no deseada de las neuronas (ecuación de Nernst; v. 32, ecuación 1.18). Lo mismo sirve para los iones $H^+$. Como los astrocitos están relacionados entre sí mediante uniones «en hendidura» (v. 16 y s.), se pueden transmitir sobre la carga de $K^+$ o de $H^+$ entre ellos (v. B).

Los astrocitos intervienen en la protección de *las sinopsis,* y evitan que el transmisor liberado llegue a otras sinapsis. Además *absorben transmisor.* El glutamato (GIu) se transforma intracelularmente en glutamina (GIuNH$_2$) y se reexporta, absorbiéndolo otra vez las células nerviosas y convirtiéndose de nuevo en glutamato *(reciclaje del transmisor;* v. B).

Algunos astrocitos tienen, por una parte, **receptores para el** transmisor (el GIu, p. *ej.,* provoca una onda de Ca$^{2}$* que se transmite de astrocito a astrocito) y, por otra, están en condiciones de alterar Ia concentración de $Ca^{2+}$ en el citoplasma de Ia neurona, de manera que ambos tipos de células «hablan» entre ellas de forma manifiesta. Los astrocitos permiten también el transporte de sustancias entre los capilares sanguíneos y las neuronas y se ocupan de la *ho-meostssia energética* de las células nerviosas mediante Ia síntesis y el catabolismo del glucógeno. Durante el desarrollo embrionario precoz, las largas prolongaciones de los astrocitos sirven de *gula a* las células nerviosas indiferenciadas en su migración hasta su destino definitivo. Las células de Ia glía también controlan en parte Ia expresión genética en las uniones de las células nerviosas necesaria en el desarrollo del SNC, mediante los factores de crecimiento (NGF = factor de crecimiento neural, *nerve growth factor;* BDGF = factor de crecimiento derivado del encéfalo, *brain-derived GF;* GDNF = factor neurotrópico derivado de líneas de células guales, *glial cell line-derived neurotropic factor),* siendo también el GDNF un factor trópico para las neuronas maduras.

En el caso de infecciones o lesiones del SNC, Ia microglía inmunocompetente (v. A) tiene las mismas funciones que los macrófagos fuera del SNC (v. 94 y ss.). Las **células** ependimarias revisten las cavidades internas del SNC (v. A). Las células de la glía tienen capacidad de dividirse y pueden formar **cicatrices** (posible foco de epilepsia) y **tumores** (glloma).

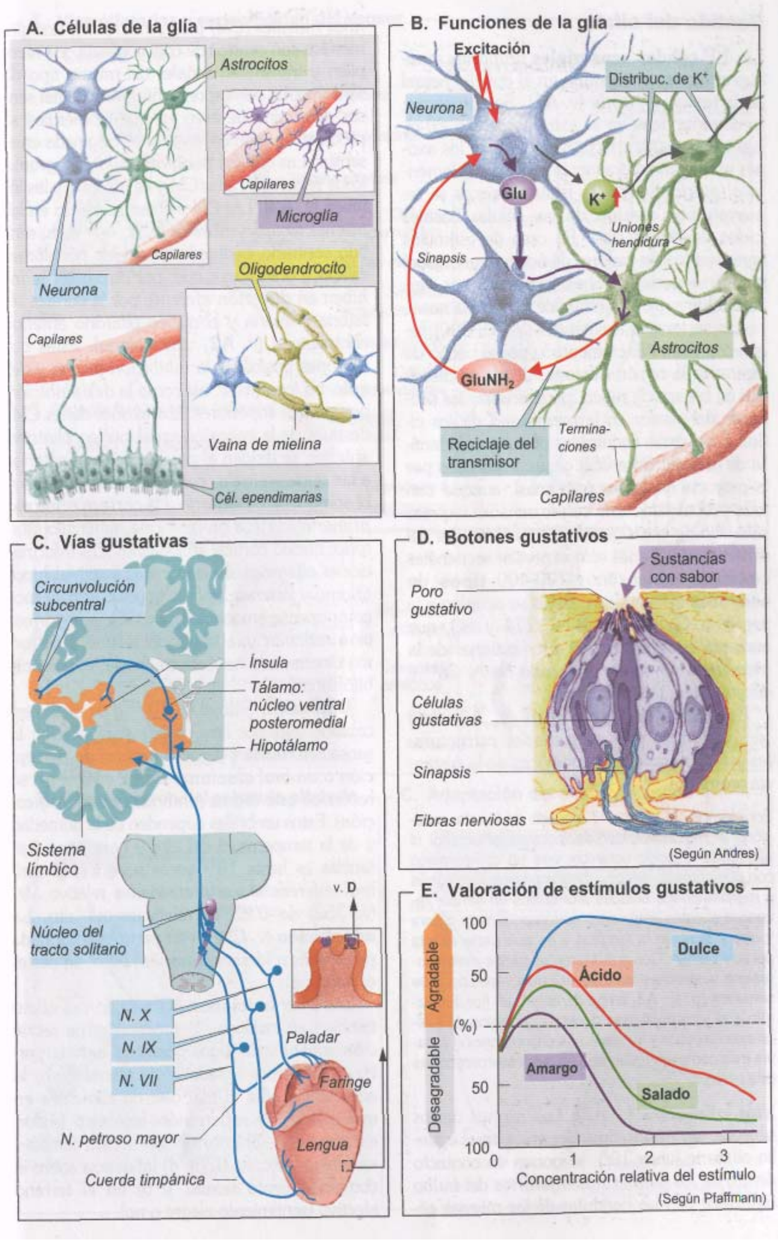
## Sentido del gusto

Continuamente (se reponen cada dos semanas aproximadamente) se forman grupos de 50-100 *células sensoriales secundarias* linguales en cada uno *de* los casi 5.000 botones gusta íiuos (v. D). La estimulación de los sensores se transmite por las terminaciones de los pares craneales VII, IX y X y posteriormente se interconexionan en el núcleo *del tracto solitario* y llegan mediante convergencias superiores a) a la circunvolución poscentral a través del tálamo (v. 323, B, lengua) y b) al hipotálamo y al sistema límbico a través de la protuberancia (v. C).

Además de las cualidades gustativas habituales *(dulce, salado, ácido, amargo),* para las cuales existen sensores distribuidos en diferentes densidades por toda la lengua, existe también la cualidad *Umami* que se produce por acción del glutamato-L-monosódico (GMS), y que aparece en los alimentos ricos en proteínas.

Sobre los **sensores** gustativos se sabe Io siguiente: los cationes (Na*, K* y otros) saben **salado,** jugando también su papel los aniones presentes. El sodio, por ejemplo, entra por el canal del sodio en Ia célula sensorial y Ia despolariza. **Ácido:** los iones H* cierran el canal del K*. produciendo igualmente una despolarización. Amargo: una gran familia de genes (>50 genes) codifica un arsenal de sensores de sustancias amargas. La célula sensorial expresa Ia mayoría de las proteínas del sensor específicas para determinadas sustancias, siendo ésta sensible a todas las sustancias amargas. La información transmitida (por Ia proteína G *a-gustducina)* es, en cualquier caso, solo «amargo», es decir, se trata de una señal de alarma (v. más adelante), pero no dice nada sobre el tipo de sustancia amarga. **Umami:** algunas células gustativas contienen una sensor de glutamato metabotropo (mGluR4), cuya estimulación disminuye Ia concentración de AMPc citoplasmático y para su activación requiere una concentración de GMS más alta que los receptores mGluR4 del cerebro.

**Umbrales.** Los *umbrales de identificación* (mol/1) para el sulfato de cinina y la sacarina ascienden a $10\sim^{5}$, para el HCl a $10\sim^{3}$, para el azúcar de caña y NaCl a $10\sim^{2}$. El *umbral diferencial de intensidad relativo* ΔI/I (v. 352) asciende a 0,20. La *concentración de sustancias* determina si el sabor es agradable o no (v. E). Para la adaptación ver página 341, *C*- Entre las funciones del sentido del gusto se incluyen también el *control del alimento* (sabor malo o amargo [¡umbral bajo!]: advierte que generalmente es venenoso) y ía *producción de secreción salival* y *de jugos gástricos* (v. 236 y 242).


A. Células de la glía
Astrocitos
Capilares
Microglía
Capilares
Oligodendrocito
Neurona
Capilares
Vaina de mielina
Cél. ependimarias
B. Funciones de la glía
Excitación
Neurona
Distribuc. de K⁺
Glu
K⁺
Uniones hendidura
Sinapsis
Astrocitos
GluNH₂
Reciclaje del transmisor
Terminaciones
Capilares
C. Vías gustativas
Circunvolución subcentral
Ínsula
Tálamo: núcleo ventral posteromedial
Hipotálamo
Sistema límbico
v. D
Núcleo del tracto solitario
N. X
N. IX
N. VII
Paladar
Faringe
Lengua
N. petroso mayor
Cuerda timpánica
D. Botones gustativos
Sustancias con sabor
Poro gustativo
Células gustativas
Sinapsis
Fibras nerviosas
(Según Andres)
E. Valoración de estímulos gustativos
Agradable
Desagradable
100
50
(%)
50
100
Dulce
Ácido
Amargo
Salado
0
1
2
3
Concentración relativa del estímulo
(Según Pfaffmann)

## Sentido del olfato

**Las** $10^7$ **células** sensoriales primarias sensibles al olor se encuentran en el epitelio neural de la región *olfatoria* (v. Al). Son bipolares; su dendrita tiene en su extremo de 5 a 20 cilios cubiertos de moco, mientras que los axones se dirigen centralmente en haces *(filamento olfatorio)* (v. **Al,2).** Estas neuronas se renuevan por división de las células básales (ciclos de 30-60 días). En caso de estímulos agresivos (como vapores de ácido o amoníaco) también reaccionan otras *terminaciones nerviosas libres* (n. trigémino) de la mucosa nasal.

Las sustancias aromáticas (M$_1$. 15-300) llegan con el aire (incrementado por el hecho de aspirar) a la región olfatoria, donde se disuelven en la capa de moco, para alcanzar las proteínas del sensor en la *membrana de los cilios.* Éstas están codificadas por una gran familia de genes (500 a 750 genes, repartidos por la mayoría de los cromosomas), aunque con toda probabilidad una *célula sensora* expresa sólo uno de estos genes. Como alrededor del 40% de estos genes sólo expresan secuencias parciales, existen unos 200-400 tipos **de sensores** en humanos. Éstos se acoplan a la *protema* G$_8$ $(= G_{ol_i})$ (B, v. 274 y ss.), que aumenta la conductividad a los cationes de la membrana del sensor, entrando Na$^+$ y Ca$^{2+}$ y despolarizando la membrana.

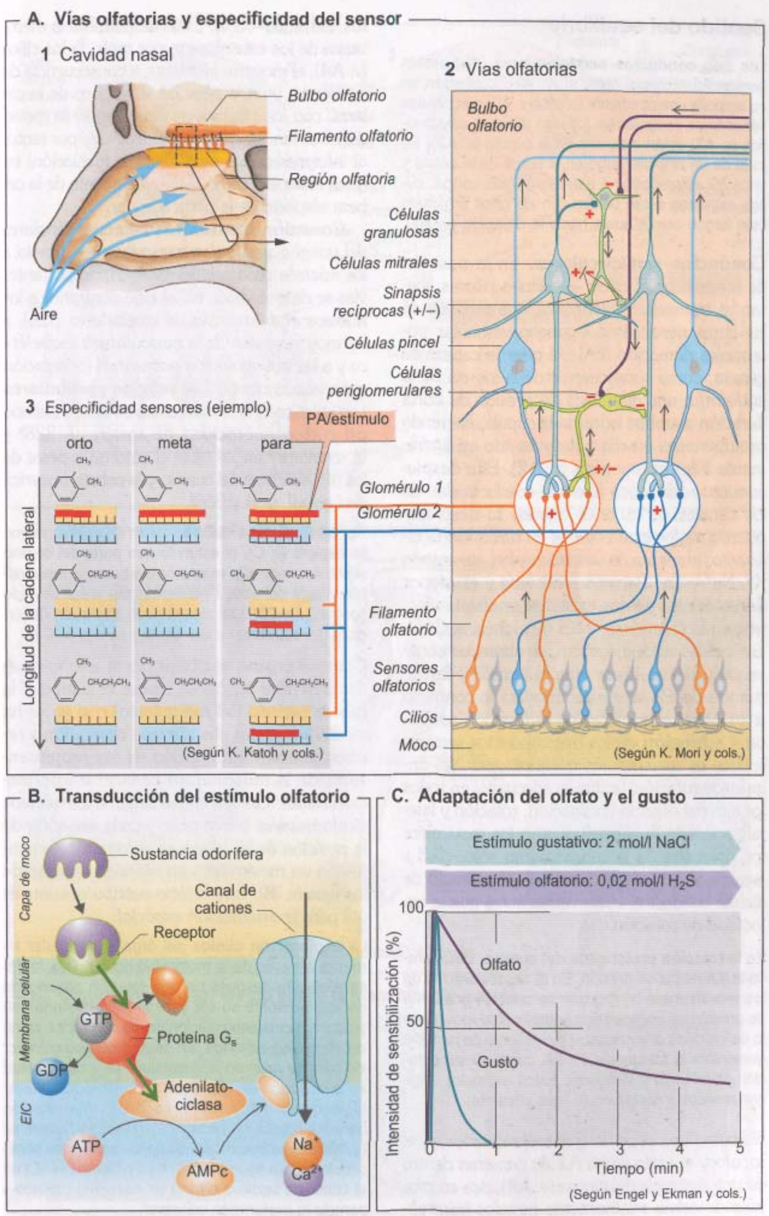
Especificidad del **sensor** (v. A3). Los sensores reconocen *propiedades estructurales moleculares muy específicas* de la sustancia aromática.

Por ejemplo, el sensor 17 clonado de Ia rata, reacciona al n-octanal aldehido, pero no al octanol ni alaldehído o ácido octánico, que en comparación con el n-octanal, dispone de dos grupos metilo más o menos. En los enlaces aromáticos un sensor reconoce si éstos están en posición *orto, meta o para* y otro y también Ia longitud y en qué parte exacta del anillo están. Con sus diferentes partes moleculares una sustancia aromática estimula varios tipos de sensores (p. ej., A3, arriba derecha). La flor del jazmín o el vino contienen docenas o cientos de sustancias olorosas y su aroma es una sensación todavía más compleja (integrada en las áreas cerebrales olfatorias).

**Vías** olfatorias (v. A2). Los axones de los sensores del mismo tipo, dispersos en el epitelio olfatorio (unos $10^3$), se ponen en contacto dentro de los *glomérulos olfatorios* del *bulbo olfatorio,* con las dendritas de las mismas *células mitróles (CM) y en pincel (CP).* Los glomérulos son centros de convergencia que recopilan y transmiten señales del mismo tipo de sensores. La correspondiente proteína del sensor determina también en qué glomérulos se produce la unión de los axones originada en el sensor. Las *células periglomerulares* y granulosas relacionan a las CM y CP entre sí y las inhiben (v. A2). Las CM ejercen su efecto en las mismas sinopsis ¡noersas (v. A,«+/-»), en sentido contrario excitando las células periglomerulares y granulosas, que, por otro lado, se inhiben *en dirección eferente* por la corteza olfatoria primaria y el núcleo olfatorio anterior contralateral (v. A2, vías violetas). Estas conexiones posibilitan la inhibición *propia* y *del entorno* (contraste), así como la desinhibición por centros superiores. Los axones de las CM, después de la conexión en el núcleo olfatorio anterior, se dirigen a) por la comisura anterior a las células mitrales del *bulbo contralateral* y b) como tracto *olfatorio a* la corteza *olfatoria primaria* (corteza prepiriforme, tubérculo olfatorio, núcleo cortical amigdalino). Las informaciones olfatorias ahí elaboradas llegan al hipo*tálamo* y sistema *límbico* (¡núcleo amigdalino: componente emocional!, v. 330), a la *formación reticular* y, a través del tálamo o de forma directa, a la neocorteza (ínsula, corteza orbitofrontal).

**Umbrales.** Sólo el 4 · ICH$^5$ g de metilmercaptano (ajo) por litro de aire para percibir la sensación «huele a algo» *(= umbral de percepción o umbral absoluto)*. Con 2 · 10~$^{13}$ g/1 se reconoce este aroma *(umbrales de identificación)*. Estos umbrales dependen de la humedad y de la temperatura del aire y para otras sustancias es hasta $10^{10}$ veces superior. *El umbral diferencial de intensidades* relativo ΔI/I (v. 352) de 0,25 es relativamente alto. La adaptación (v. C) está en parte condicionada por el sensor (desensibílización) pero, en parte, es neuronal.

Entre las funciones del sentido del olfato también se incluyen: 1) producción de secreción *salival* y de jugos gástricos ante la percepción olorosa agradable de alimentos, y la advertencia ante el mal olor de alimentos en mal estado; 2) supervisión *higiénica* (sudor, excrementos); 3) in/ormación socio/ «familia», «enemigo», etc. (v. 330); 4) influencia sobre el comportamiento sexual, y 5) en el terreno afectivo (sentimiento alegre o no).


A. Vías olfatorias y especificidad del sensor

1 Cavidad nasal

2 Vías olfatorias

3 Especificidad sensores (ejemplo)

(Según K. Katoh y cols.)

(Según K. Mori y cols.)

B. Transducción del estímulo olfatorio

C. Adaptación del olfato y el gusto

(Según Engel y Ekman y cols.)

Bulbo olfatorio
Filamento olfatorio
Región olfatoria
Aire
Bulbo olfatorio
Células granulosas
Células mitrales
Sinapsis recíprocas (+/–)
Células pincel
Células periglomerulares
Glomérulo 1
Glomérulo 2
Filamento olfatorio
Sensores olfatorios
Cilios
Moco
PA/estímulo
orto
meta
para
CH3
CH2CH3
CH2CH2CH3
Longitud de la cadena lateral
Capa de moco
Membrana celular
EIC
Sustancia odorífera
Receptor
Canal de cationes
GTP
GDP
Proteína Gs
Adenilato-ciclasa
ATP
AMPc
Na+
Ca2+
Estímulo gustativo: 2 mol/l NaCl
Estímulo olfatorio: 0,02 mol/l H2S
Intensidad de sensibilización (%)
100
50
Olfato
Gusto
0
1
2
3
4
5
Tiempo (min)

## Sentido del equilibrio

Los tres conductos semicirculares, dispuestos perpendicularmente entre si (v. A1), contienen en su *ampolla* una pendiente (cresta, v. A2) con células sensoriales secundarias *(células pilosas),* cuyos cilios (v. A3) están incluidos en Ia cúpula (v. A2). Se trata de un *cinocilio* largo en el borde de Ia célula y unos 80 *estereocilios* o *estereovilli* más cortos, cuyos extremos están unidos con los cilios próximos más largos con Ia punta hacia Ia *izquierda* (v. A3).

Conductos **semicirculares.** En la posición de reposo de los cilios, las células pilosas liberan ya transmisor (glutamato), que produce en las fibras nerviosas del ganglio vestibular potenciales de acción (PA). Al girar la cabeza se genera, como consecuencia de la inercia de la *endolmfa,* una diferencia de presión de corta duración a ambos lados de la cúpula, haciendo protuberancia en ella y desplazando así ligeramente a los estereocilios (v. A2). Este *desplazamiento recíproco* altera la conductividad de los canales de cationes ciliares. El *desplazamiento de los estereocilios en dirección al cinocilio* aumenta la conductividad, entrando $K^+$, $Na^+$ y $Ca^{2+}$ (entre la endolinfa y el interior de las células pilosas existe un gradiente electroquímico mayor para los tres iones, v. 366). Las células se despolarizan, se abren los canales de $Ca^{2+}$, se libera más glutamato y la frecuencia del PA se eleva. Sucederá lo contrario si los cilios se desplazan en la dirección contraria. La función de los tres conductos semicirculares es *registrar las aceleraciones del ángulo* (de rotación) (estímulo adecuado) en todos los ejes del espacio (inclinación, rotación y lateralización de la cabeza). Como los movimientos normales de la cabeza duran sólo <0,3 s (aceleración => desaceleración), el estímulo de dichos conductos se transmite antes que la *velocidad* de rotación.

En Ia rotación prolongada del cuerpo, desaparece Ia diferencia de presión. En Ia desaceleración de los movimientos de rotación se crea un gradiente de presión en Ia dirección contraria: si el movimiento de los cilios al empezar el movimiento de rotación aumentara Ia frecuencia del PA, con Ia desaceleración disminuiría y viceversa. Estos estímulos originan mareos y nistagmo (v. más adelante).

**Mácula.** Los cilios de la mácula situados en el *sáculo* y el utrículo (v. **Al,4)** penetran dentro de una sustancia gelatinosa (v. A4), rica en cristales de calcio relativamente pesados (estaíoíitos, densidad = 3,0). Éstos desplazan a la membrana de los estatolitos y, por tanto, a los cilios (v. A4), al moverse la cabeza, a consecuencia de su inercia, y en la posición de reposo de la cabeza, con los cambios de dirección de la gravedad. Las funciones de la mácula, son, por tanto, a) informar de los mouimientos (traslación) en *línea recta,* así como b) del alejamiento de la ca beza respecto de la perpendicular.

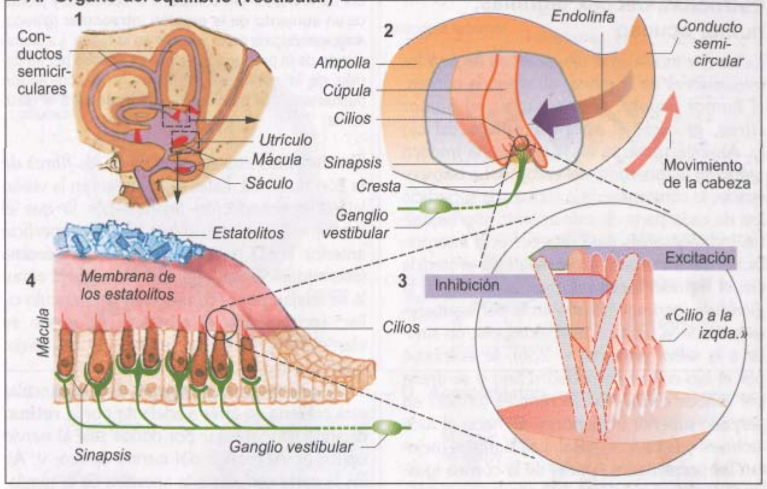
Conexión centred. Las neuronas bipolares del gang/ío uestibular transmiten el estímulo a los *núcleos vestibulares* (v. A, B). Importantes vías se dirigen desde allí al lado contrario, a los núcíeos oculomotores, al *cerebelo* (v. 326), a las motoneuronas de la musculatura *esquelética* y a la circunvolución poscentraf (orientación espacial consciente). Los **reflejos** vestibulares son útiles para a) el mantenimiento del equilibrio del cuerpo (motricidad de sostén, **v.** 328) **y** b) «mantener en los ojos» el entorno a pesar de los movimientos del cuerpo y la cabeza (motrici dad *visual,* v. B y 360).

Por ejemplo, si se hace bascular a Ia persona que se explora (v. C), el estímulo que parte del órgano vestibular origina Ia extensión del brazo y muslo sobre el lado del apoyo y Ia flexión del brazo del lado contrario (v. C2). Un paciente con alteración del órgano del equilibrio no reacciona y se cae (v. C3).

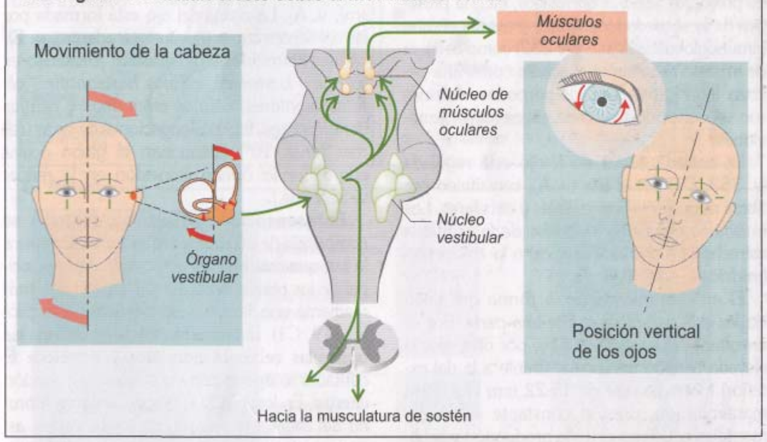
Como el órgano vestibular por sí solo no puede diferenciar si sólo se mueve el cuerpo o la cabeza (sentido del movimiento) o si ya se ha movido (postura), los núcleos *vestibulares reciben* también información de los propiosensores de la musculatura *cervical e información visual.* Las eferencias llegan a los núcleos oculomotores *bilaterales,* y cada variación de la posición de la cabeza se corrige rápidamente con un movimiento en sentido contrario de los ojos (v. B). Este *reflejo vestibuloocular* es útil para la orientación *espacial.*

*La* exploración clínica del órgano vestibular se realiza a través de Ia motricidad ocular. Tras Ia desaceleración después de una rotación prolongada del cuerpo sobre su eje vertical (silla giratoria), se produce, por Ia estimulación de los conductos semicirculares horizontales, un nistagmo *posrotatorío:* los ojos se mueven horizontalmente y con lentitud en Ia dirección del giro para, a continuación, volver rápidamente hacia atrás, es decir, una rotación derecha origina un nistagmo izquierdo y viceversa (v. 360). El estímulo calórico de los conductos semicirculares con agua fría (30 °C) o callente (44 $^0$C) en el conducto auditivo origina un *nistagmo calórico* y permite Ia exploración unilateral.

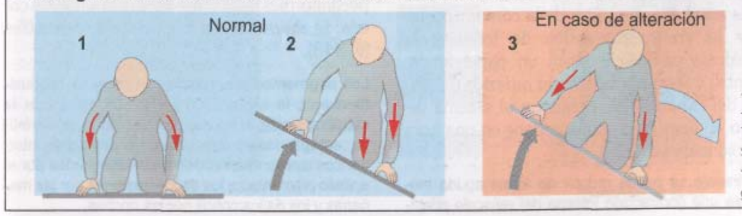
A. Órgano del equilibrio (vestibular)



B. Órgano vestibular: efecto sobre el movimiento ocular



C. Órgano vestibular: efecto sobre la mecánica de sostén



(Según Kornhuber)

## Estructura del ojo, lágrimas, humor acuoso

La luz que incide en el ojo. antes de llegar a los fotosensores de la retina, atraviesa la *córnea,* el *humor acuoso,* el *cristalino y* el humor uíireo, es decir, el **aparato óptico** del ojo (v. A). Éste proyecta en la retina una *imagen reducida (e invertida)* del entorno. La transparencia, la constancia de la forma y la superficie lisa de cada parte de este aparato son requisitos indispensables para una perfecta interpretación de la imagen. La córnea está protegida por el líquido **lacrimal,** que se secreta en la *glándula lacrimal* (situada en la parte superoexterna de la órbita ocular) (composición similar a la saliva primaria; v. 236), se distribuye por el ojo con el *parpadeo* reflejo y se drena por ambos *conductos lacrimales* (orificio en párpado superior e inferior; v. B) hacia el saco *lacrimal* y la cavidad nasal. Las lágrimas mejoran las propiedades ópticas de la córnea igualando las irregularidades, lavando las partículas de polvo, los vapores corrosivos, etc., la protegen de la sequedad (opacidad) y contienen una inmunoglobulina A (v. 98 y 232) como defensa de irritaciones y también actúan como una película lubrificante para los párpados. Además son un conocido medio de expresión de emociones.

La entrada de luz en el ojo está regulada (v. 353, Cl) por el iris (v. A), constituido por fibras musculares lisas radiales y circulares. Los *músculos esfínter* y *dilatador de Ia pupila* la estrechan (mios/s; colinérgica) o la ensanchan *(midriasis;* adrenérgica).

El *mantenimiento de Ia forma* del globo ocular está garantizado, por una parte, por su envoltura (esclerótica; v. A) y, por otra, por la elevada presión infraocular (frente a la del exterior) (normalmente de 15-22 mm Hg). Para mantener una presión constante es fundamental el equilibrio entre la producción y la absorción del **humor acuoso** (v. C), que se produce en el *proceso ciliar* de la cámara posterior (el transporte activo de iones y la anhidrasa carbónica tienen un papel fundamental) y fluye por la cámara *anterior* y a través del conducto de *Schlemm* al sistema venoso. El humor acuoso se repone en una hora aproximadamente.

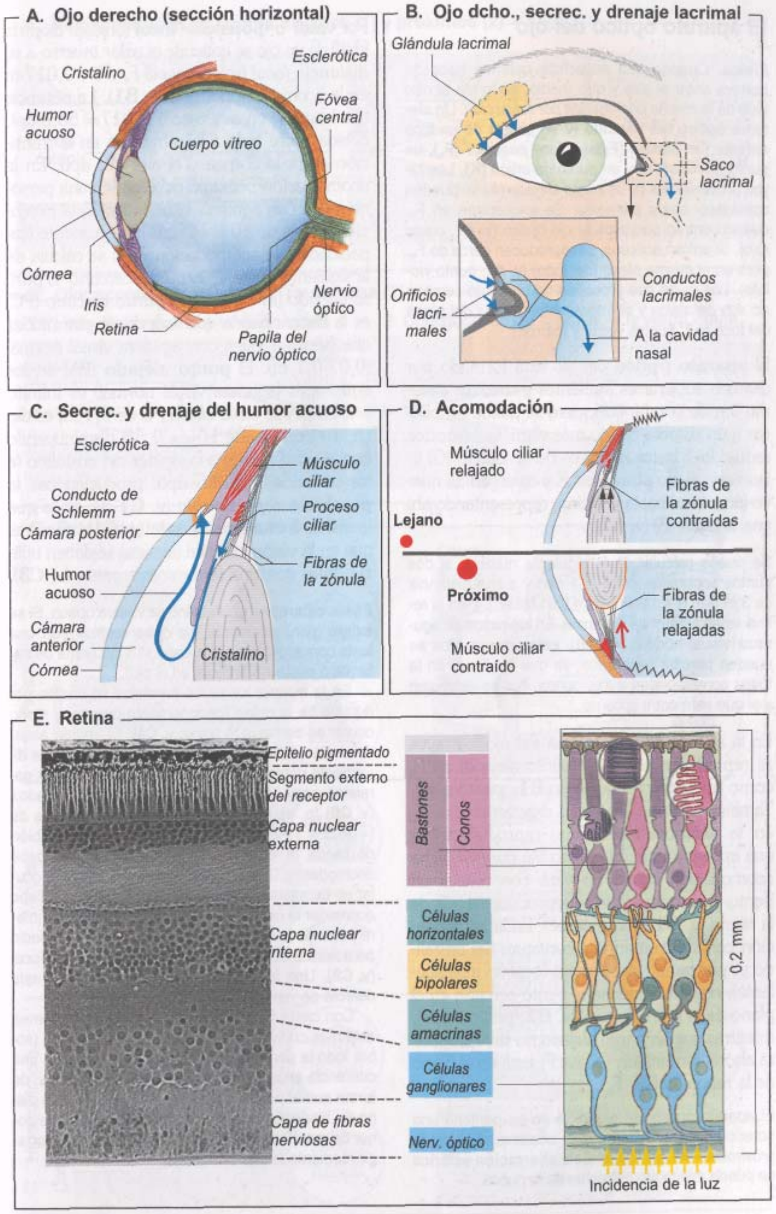
El drenaje se puede reducir de forma aguda mediante una contracción intensa del músculo dilatador *de* Ia pupila que comprime el conducto y produce un **aumento de Ia** presión **intraocular** *(glaucoma),* que origina dolor y lesión en Ia retina. La disminución de Ia producción de humor acuoso por inhibición de Ia anhidrasa carbónica y Ia contracción pupilar son dos medidas terapéuticas para el glaucoma.

El cristalino está suspendido en las /¡faros de *Ia zónula* (v. C). Éstas se contraen en la visión lejana (acomodación *lejana),* por lo que el cristalino se aplana, sobre todo la superficie anterior (v. D, arriba). En la visión cercana (acomodación cercana), las fibras de la zónula se relajan por la contracción del músculo ciliar, recuperando el cristalino de nuevo su elasticidad y su forma original (v. D, abajo, y 346).

La cara interna de la pared del globo ocular está cubierta de atrás a adelante por la retina, dejando libre el lugar por donde sale el nervio óptico (v. A) *(papila del nervio óptico;* v. A). En la parte opuesta a la apertura de la pupila, la retina está ligeramente hundida *(fóvea central,* v. A). La retina del ojo está formada por las siguientes capas (de afuera a adentro, v. E): *células epiteliales pigmentadas, fotosensores (conos* y bastones), *células horizontales, células bipolares, células amacrinas* y *células ganglionares.* Las prolongaciones de estas últimas (unas $10^6$) abandonan el globo ocular como *nervio óptico* (conexión en la retina: v. 355 y ss.).

Fotosensores. Los conos y bastones se componen de un *segmento externo* sensible a la luz, que está relacionado con la parte principal de las células sensoriales *(porción interna)* mediante una fina conexión (contiene el cilio) (v. 349, Cl). El segmento interno contiene las organelas celulares normales y establece el contacto sináptico con las células de conexión ulterior. En los casi 800 discos de *Ia membrana* del segmento externo de los bastones, así como en la membrana plasmática con pliegues pectiniformes del segmento externo de los conos, se almacenan los pigmentos fotosensibles (v. 348).

Los **segmentos** externos **se regeneran** habitual-mente de la siguiente manera: los discos de la membrana más antiguos se desprenden en el vértice, agregándose otros nuevos del segmento interno. Los discos desprendidos son fagocitados por el *epitelio pigmentado,* los de los bastones por las mañanas y los de los conos por las noches.


A. Ojo derecho (sección horizontal)
Esclerótica
Cristalino
Fóvea central
Humor acuoso
Cuerpo vítreo
Córnea
Iris
Retina
Nervio óptico
Papila del nervio óptico
B. Ojo dcho., secrec. y drenaje lacrimal
Glándula lacrimal
Saco lacrimal
Conductos lacrimales
Orificios lacrimales
A la cavidad nasal
C. Secrec. y drenaje del humor acuoso
Esclerótica
Músculo ciliar
Conducto de Schlemm
Proceso ciliar
Cámara posterior
Fibras de la zónula
Humor acuoso
Cámara anterior
Córnea
Cristalino
D. Acomodación
Músculo ciliar relajado
Fibras de la zónula contraídas
Lejano
Próximo
Fibras de la zónula relajadas
Músculo ciliar contraído
E. Retina
Epitelio pigmentado
Segmento externo del receptor
Capa nuclear externa
Capa nuclear interna
Capa de fibras nerviosas
Bastones
Conos
Células horizontales
Células bipolares
Células amacrinas
Células ganglionares
Nerv. óptico
0,2 mm
Incidencia de la luz

# El aparato óptico del ojo

Física. Cuando una superficie esférica hace de barrera entre el aire y otro medio, se forma al otro lado de la misma una *imagen por refracción.* Un sistema óptico tan sencillo (v. A) consta de un *foco anterior* (en el aire) (FJ, un *foco posterior* $(F_{1l})$*,* un *punto principal* (H) y un punto *de unión* (K). Los rayos provenientes de un punto alejado (~) se pueden considerar como paralelos. Se encuentran en $F_h$, cuando entran paralelos al *eje óptico* (v. A1, punto rojo). Si entran *oblicuos,* se reproducen cerca de $F_h$, pero en el *mismo plano* (del foco) (v. A1, punto violeta). Los rayos que proceden de un punto cercano no son *paralelos* y se representan detrás del plano del foco (A2, puntos verde y marrón).

**El aparato** óptico del ojo está formado por diversas superficies limitantes y medios: sistema óptico combinado, pero se puede simplificar a un sistema óptico más elemental *(«óptica reducida»):* todos los rayos de un objeto (G) fijado con el ojo atraviesan K y divergen de nuevo (ángulo a) hasta la retina, representando ahí una imagen (B) (v. A2).

Se puede calcular de la siguiente manera: si dos puntos separados entre sí 1 mm y a una distancia de 3 m (tan α = 1/3.000; α = 0,0175° = 1'), en la retina están a 5 μηπ de distancia. En los casos de agudeza visual normal (v. 348), estos dos puntos se pueden percibir separados, ya que los 5 μπι en la fóvea corresponden a tres conos: dos se estimulan y el que está entre ellos no.

En la acomodación **lejana** del ojo los rayos se reproducen paralelos (punto alejado) en $F_h$ como un punto («nítido») (v. **Bl,** punto rojo). También la *retina* se localiza exactamente en $F_h$ en la acomodación lejana, reproduciéndose una imagen nítida. El mismo ojo durante dicha acomodación lejana no verá con nitidez un punto cercano, ya que se reproduce detrás de la retina (v. Bl, punto verde). En la acomodación cercana aumenta la curvatura del cristalino y, por tanto, su potencia focal (v. más adelante), reproduciéndose el punto cercano en el plano de la retina (nítido) (v. B2, punto verde), mientras que un punto alejado no se reproducirá ahora con nitidez, ya que $F_h$ está en el plano de la retina (v. B2, $F_1$J.

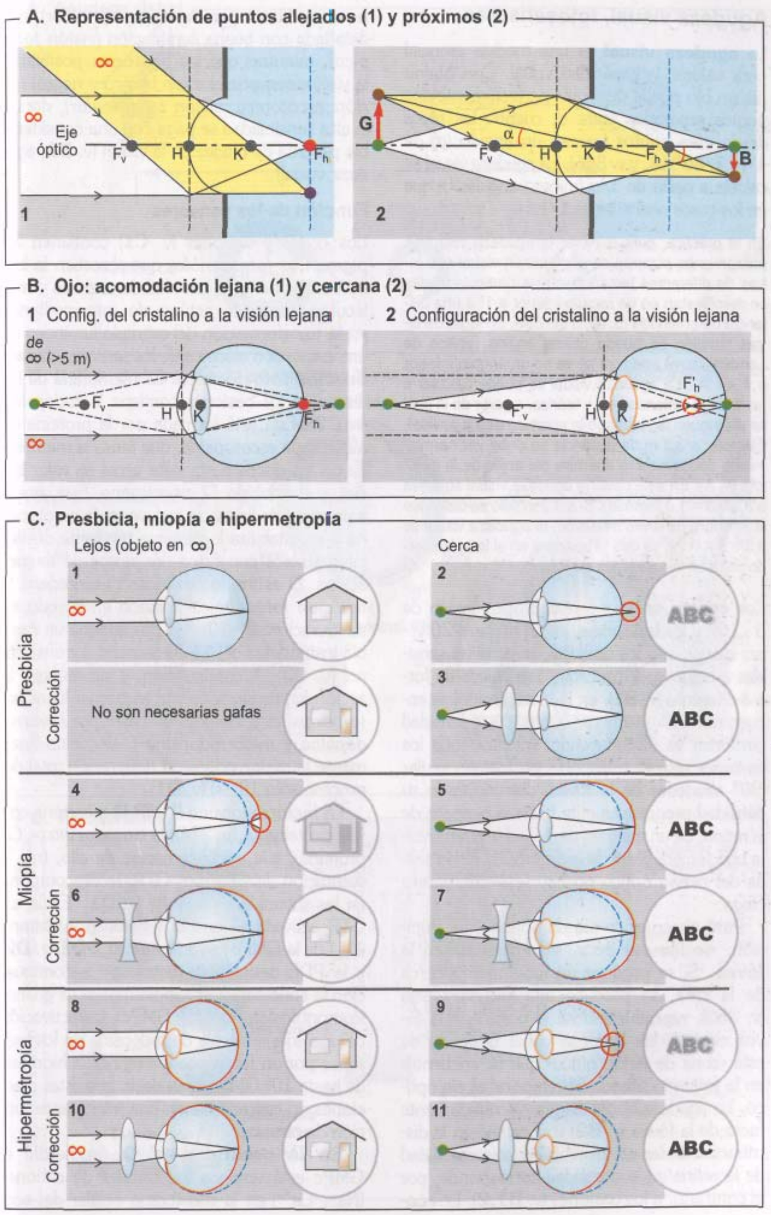
El aparato óptico del ojo tiene en su periferia una potencia focal mayor (v. más adelante) que en la proximidad del eje óptico. Esta aberración esférica se puede minimizar estrechando la pupila.

Por **valor** o «potencia» **focal** (unidad: dioptría [dpt]) de un ojo se entiende el *valor inverso a* su distancia *focal* (m) (distancia $F_V$-H = 0,017 m en la acomodación lejana: v. Bl). La potencia focal supone en este caso 1:0,017 = 58,8 dpt, debida sobre todo a la refracción en la transición entre la córnea y el aire (43 dpt). En la acomodación próxima máxima (en una persona joven con agudeza visual normal) la potencia focal es de 10 a 14 dpt. Este aumento (capacidad de la acomodación, CA) se calcula de la siguiente manera: 1/punto cercano 1/punto *alejado* [$rrr^1$ = dpt]. El punto cercano (PC) es la distancia a la que todavía ve con nitidez una persona joven con agudeza visual normal (0,07-0,1 m). El punto alejado (PA) en losj emétropes (agudeza visual normal) es infinito H. La CA se eleva en un PC de 0,1 m, es decir, 10 dpt, ya que 1/°° = O. Va disminuyendo con la edad debido a la rigidez del cristalino (a los 50 años: 1 a 3,5 dpt), produciéndose la presbicia o presfaiopía (v. Cl-3), en la que la visión lejana no se afecta (v. Cl), mientras que en la visión cercana (lectura) se deben utilizar gafas con una *lente convergente* (v. C3).

En las cataratas, el cristalino se vuelve opaco. Si se extrae quirúrgicamente, se debe restituir con una lente convergente de al menos +15 dpt (lente de catarata o cristalino artificial en el ojo).

En la miopía los rayos paralelos se cruzan por delante de la retina (generalmente porque el globo ocular es demasiado largo; v. C4). El «punto alejado» está cercano en la miopía (v. CS). Una tente *divergente* corrige la miopía al divergir los rayos paralelos como si vinieran de ese «punto alejado» (v. C6) (p. ej., PA = 0,5, se necesita una lente de [-1/0,5 = ] -2 dpt); para ver con nitidez también de cerca, la lente (como en los emétropes) debe acomodar (v. C7). En la *hipermetropía,* el globo ocular es demasiado corto. En la visión lejana se debe acomodar la cercana (v. C8), para lo que se requiere parte de la capacidad de acomodación, es decir, para ver de cerca no es suficiente la potencia focal (v. C9). Una tente *convergente* (+dpt) corrige este defecto de visión (v. C10 y C11).

Con cierta frecuencia, la superficie de la córnea está más curvada en una dirección que en otra (sobre todo la perpendicular). La consecuencia es una diferencia en la potencia focal en ambos planos, de forma que el punto aparece como una raya (¡un plano sin nitidez!): astigmatismo regular. Se suele poner de manifiesto en la presbiopía y se puede corregir mediante /entes *cilindricas.*


A. Representación de puntos alejados (1) y próximos (2)
∞
∞
Eje óptico
Fv
H
K
Fh
1
G
α
Fv
H
K
Fh
B
2
B. Ojo: acomodación lejana (1) y cercana (2)
1 Config. del cristalino a la visión lejana
2 Configuración del cristalino a la visión lejana
de ∞ (>5 m)
Fv
H
K
Fh
∞
Fv
H
K
F'h
C. Presbicia, miopía e hipermetropía
Lejos (objeto en ∞)
Cerca
Presbicia
Corrección
1
∞
2
ABC
3
No son necesarias gafas
ABC
Miopía
Corrección
4
∞
5
ABC
6
∞
7
ABC
Hipermetropía
Corrección
8
∞
9
ABC
10
∞
11
ABC

## Agudeza visual, fotosensores

La **agudeza visual** *es* una medida esencial para valorar la capacidad visual. Con buena *luz* un ojo puede distinguir perfectamente dos puntos separados entre sí, cuando los rayos desde esos puntos forman un ángulo ***(a)*** de **Γ** (= 1/60°) (A, **y v.** 346). La agudeza visual se calcula a partir de ***I/a.*** (minuto angular[1]), que en los casos normales es 1/1.

En la práctica, para explorar la agudeza visual se utilizan unas pizarras de exploración visual con letras de diferentes tamaños, cuyas particularidades se manifiestan en un ángulo inferior a 1' a una distancia determinada (p. ej., 5 m, v. A). En lugar de letras también se puede utilizar anillos (anillos de Landolt), cuya apertura se ve en un ángulo inferior a Γ (v. A). La agudeza visual se puede calcular a partir de la distancia real y teórica, a partir de la cual se distinguen las letras (o la apertura de los anillos). Ejemplo: a 3,3 m de distancia se debe ver normalmente dónde está la apertura del anillo de la derecha (v. A). En este caso, la agudeza visual se eleva a 3,3/3,3 = 1,0 (normal). Si a 3,3 m sólo se distingue la apertura de anillo izquierdo, la agudeza visual es 3,3/8,5 = 0,39, ya que la apertura en el lado izquierdo se debe ver a los 8,5 m.

Los **conos,** en una cantidad aproximada de 6 · $10^6$, y los bastones, en un número 20 veces mayor, son los sensores de la retina sensibles a la luz (v. 345). Están distribuidos de forma diferente (v. Bl): en la fóvea central se encuentran exclusivamente conos, cuya densidad periférica va disminuyendo, mientras que los bastones se suelen disponer de forma circular (30° alrededor de la fóvea, disminuyendo su densidad progresivamente hacia la periferia de la retina, de un máximo de 1,5 · $10^5$/mm$^2$ hasta una tercera parte de esa cantidad. En la salida del nervio óptico no hay sensores: *punto ciego.*

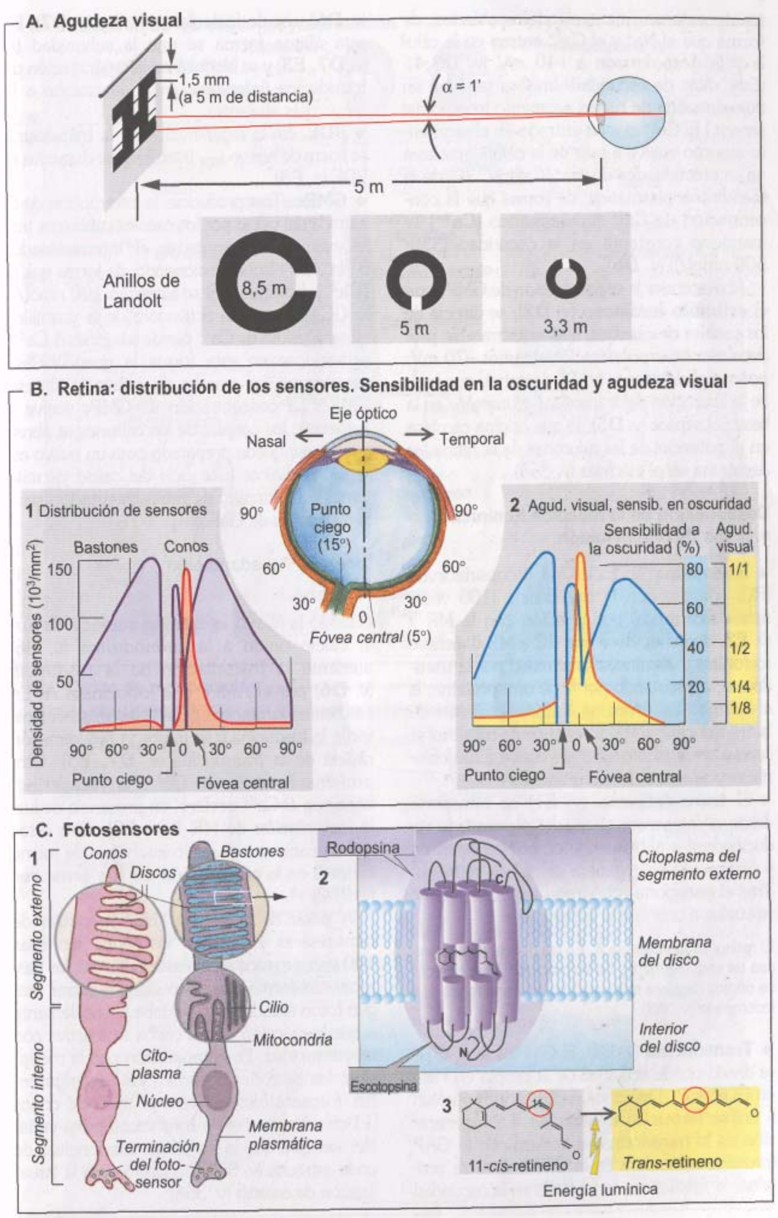
Para observar de día un objeto con precisión, «se fija», es decir, se representa **en** la **fóvea.** Si se produce un movimiento cerca de la cara, se produce una sacada refleja (v. 360), reproduciéndose el objeto en la fóvea central. La agudeza visual depende de esta «zona de visión nítida» que se encuentra en **la** retina localizada **5°** temporal al eje óptico. La agudeza visual disminuye rápidamente fuera de la fóvea (v. **B2) y** se refleja en la distribución de los conos (v. **B2).** La sensibilidad de la retina en la oscuridad corresponde, por el contrario, a los bastones (v. **Bl,2).** Los **conos** se utilizan para la visión (del color) más detallada con buena iluminación *(visión fotópica),* mientras que los bastones posibilitan la visión con poca luz (en blanco y negro) *(visión escotópica, visión crepuscular),* donde la alta sensibilidad se paga con una considerable pérdida de nitidez en la visión (v. B2, agudeza visual).

### Función de los sensores

Los conos y bastones (v. Cl) contienen los pigmentos *fotosensibles* que absorben la luz, así como una gran cantidad de enzimas y moléculas-señal que actúan de intermediarias en la transformación del estímulo luminoso en una excitación eléctrica de los sensores: transducción fotoeléctrica. La membrana de los discos de los bastones contiene la *rodopsina* (v. C2). Ésta está formada por la proteína de membrana escotopsina, que tensa la membrana de los discos hasta siete veces su valor inicial, y el aldehido íl-cís-reíineno. Éste, unido a un resto de Usina, se incluye en la escotopsina y se estabiliza !ocalmente mediante débiles intercambios con otros dos restos de aminoácidos. El *estímulo luminoso* desencadena la reacción *fotoquímica* primaria en la rodopsina (duración: 2 · 10~$^{14}$ s), que supone un cambio instantáneo del 11-cis-retineno a trans-retinal (v. C3). A continuación, y sin requerir la acción luminosa, se forma en primer lugar baíorodopsina y, después de pasar por *lumirrodopsína* y *metarrodopsina I,* se forma finalmente la meíarrodopsina // (duración total del proceso sólo 10~$^{3}$s) (v. Dl).

La metarrodopsina // (MR D) reacciona con una proteína $G_s$ (v. 274), la transducina (= $G_1$-proteína), que, a consecuencia de ello, tras la sustitución de GDP por $GTP_1$ se descompone en las subunidades $a_s$ y βγ (v. Dl). En la $Ot_5$-GTP activada se une la subunidad inhibitoria ($I_{PDE}$) de la GMPc-*fosfodiesterasa,* PDE (v. D2) y la PDE desinhibida disminuye a continuación la concentración citoplasmática de guanosinmonofosfato cíclico, GMPc. La activación de una sola molécula de rodopsina de los bastones por un fotón puede originar la hidrólisis de hasta $10^6$ GMPc/s, es decir, que estas reacciones en cascada tienen una importante función de *refuerzo.*

En la oscuridad (v. D, izquierda) el GMPc está unido a los canales de cationes ($Na^+$, $Ca^{2+}$) en la membrana celular del seg-


A. Agudeza visual
1,5 mm
(a 5 m de distancia)
α = 1'
5 m
Anillos de Landolt
8,5 m
5 m
3,3 m
B. Retina: distribución de los sensores. Sensibilidad en la oscuridad y agudeza visual
Eje óptico
Nasal
Temporal
Punto ciego (15°)
Fóvea central (5°)
90°
60°
30°
0
1 Distribución de sensores
Densidad de sensores (10³/mm²)
Bastones
Conos
150
100
50
90° 60° 30° 0 30° 60° 90°
Punto ciego
Fóvea central
2 Agud. visual, sensib. en oscuridad
Sensibilidad a la oscuridad (%)
Agud. visual
80
60
40
20
1/1
1/2
1/4
1/8
90° 60° 30° 0 30° 60° 90°
Punto ciego
Fóvea central
C. Fotosensores
1
Conos
Bastones
Discos
Segmento externo
Segmento interno
Cilio
Mitocondria
Citoplasma
Núcleo
Membrana plasmática
Terminación del fotosensor
2
Rodopsina
Citoplasma del segmento externo
Membrana del disco
Interior del disco
Escotopsina
C
N
3
11-cis-retineno
Trans-retineno
O
Energía lumínica

mentó externo, manteniéndolos abiertos, de forma que el Na$^+$ y el Ca$^{2+}$ entran en la célula y la *despolarizan* a -40 mV (v. D3,4). (Este «flujo de oscuridad» implica también un flujo de salida de K$^+$ del segmento interno del sensor.) El Ca$^{2+}$ que ha entrado en el segmento externo vuelve a salir de la célula gracias a un intercambiador de NaVCa$^{2+}$ (v. 36) de la membrana plasmática, de forma que la concentración de Ca$^{2+}$ citoplasmático [Ca$^{2+}$] se mantiene constante en la oscuridad (350-500 nmol/1) (v. D6).

Al descender la concentración de GMPc con el estímulo luminoso (v. D2), se disocia de los canales de cationes, que se cierran: se produce una *hiperpolarización* de unos -70 mV: *potencial de sensor* (v. D, derecha), que inhibe la liberación del transmisor *glutamato* en la base del sensor (v. D5), lo que origina cambios en el potencial de las neuronas de la retina, es decir, una señal eléctrica (v. 354).

### Desconexión de la reacción lumínica y ciclos de regeneración

* Rodopsina (v. E2). Una rodopsinacinasa (RC) compite con la transducina (100 veces más concentrada) por la unión con la MR II (v. E2, derecha). Si se une RC a MRII, ésta se fosforiliza y disminuye su afinidad por la transducina, aumentando por la de otra proteína, la arresíina. La arrestina impide la unión de la transducina a MR II, el al-írans-retineno se separa de la escotopsina, se vuelve a desfosforilizar y se une al 11-cis-retineno. » El trans-retineno (v. El) se transporta desde el fotosensor al epitelio pigmentado reduciéndose a al-írans-retinol, que se esterifica y finalmente se regenera en 11-cis-retineno. Tras el transporte retrógrado en el fotosensor, se vuelve a unir con la escotopsina.

El reí/no/ es la **vitamina A.** En las deficiencias crónicas de esta vitamina y de su precursor (carotinoide) se origina ceguera nocturna debido a una formación incompleta (v. 352).

» Transducina (v. E3). El GTP de la B$_5$-GTP se divide con la actividad de la propia GTPasa en GDP + P$_i$. Las subunidades a$_s$ y βγ vuelven a unirse formando transducina. La regeneración de la transducina se acelera con la GAP (proteína activadora de la GTPasa). Otra proteína, la *fosducina,* se fosforila en la oscuridad (v. **D6) y** se desfosforila con la luz (v. **D7).** En esta última forma se une la subunidad **βγ** (v. **D7, E3) y** se bloquea así la regeneración de transducina (interviene en la adaptación **a** la luz, v. **más** adelante).

» PDE. En la regeneración de la transducina se libera de nuevo I$_{PDE}$y también se desactiva el PDE (v. E3).

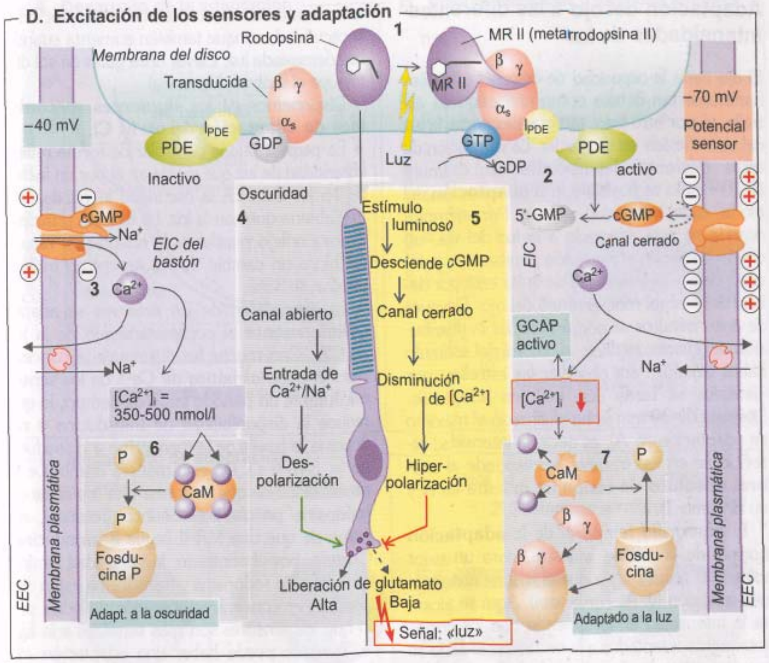
» **GMPc.** Tras producirse la interrupción de la entrada del calcio por los canales catiónicos tras la estimulación luminosa el ¡ntercambiador **3** NaVCa$^{2+}$ sigue funcionando, de forma que la [Ca$^{2+}$] disminuye. **Si** se alcanzan 100 nmol/1, la GCAP (proteína activadora de la guanílilciclasa) ligadora de Ca$^{2+}$ pierde sus iones **4** Ca$^{2+}$, activándose en esta forma la guanililciclasa para poner en marcha de nuevo la síntesis GMPc. La concentración de GMPc vuelve a aumentar, los canales de los cationes se abren **y** el sensor queda preparado para un nuevo estímulo lumínico. Este ciclo del calcio permite también un circuito de retroalimentación para la formación de GMPc.

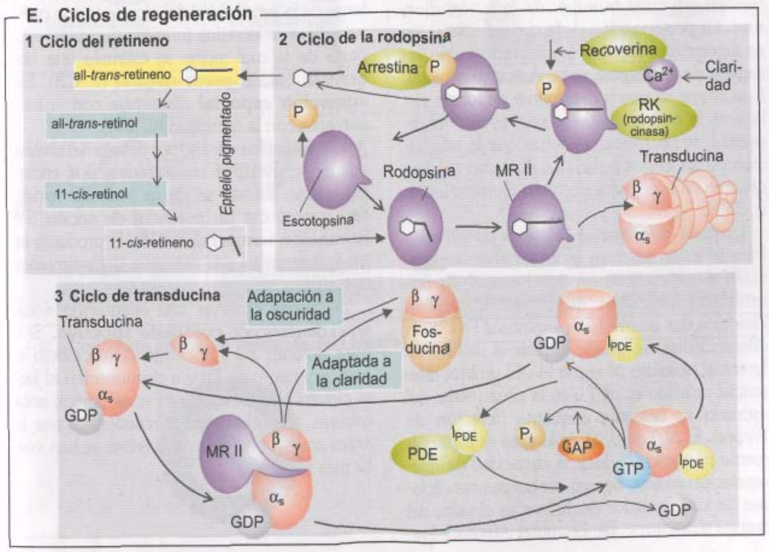
### Iones Ca$^{2+}$ y adaptación (v. 352)

Cuando la [Ca$^{2+}$]¡ es alta, en ausencia de luz, el calcio unido a la *calmodulina* (v. 36) aumenta la fosforilación de la *fosducina* (v. D6) por el AMPc y la fosfocinasa A. En ambientes luminosos ([Ca$^{2+}$I$_I$ bajo), se desfosforila la fosducina y se inhibe la regeneración rápida de la transducina (v. D7, E3). Otra proteína ligadora de Ca$^{2+}$, la *recoverina,* hace que el Ca$^{2+}$ acelere, en presencia de luz, la fosforilación de MR II (v. E2). Con estos dos mecanismos el calcio interviene de forma decisiva en la adaptación de los sensores (v. 352).

A pesar de tener una dotación similar de transmisores y enzimas, los conos son unas 100 veces menos sensibles a la luz que los bastones, de forma que no pueden registrar ningún fotón aislado. Esto se debe probablemente a que la reacción en los conos se inactiva con mayor rapidez. En comparación con la rodopsina, los bastones absorben los tres *pigmentos fotosensibles* de los tres tipos de conos (11-cis-retineno con la zona escotopsina variable) siempre que la luz tenga una longitud de onda estrecha (v. 357), requisito para la visualization de colores (v. 356).

Tabla 12.21 Excitación de los fotosensores


D. Excitación de los sensores y adaptación
Rodopsina
1
MR II (metarrodopsina II)
Membrana del disco
Transducida
β γ
αs
IPDE
PDE
GDP
Inactivo
MR II
Luz
GTP
GDP
2
PDE
activo
-40 mV
-70 mV
Potencial sensor
Oscuridad
4
Estímulo luminoso
5
Desciende cGMP
Canal cerrado
Disminución de [Ca2+]
Hiper-polarización
Canal abierto
Entrada de Ca2+/Na+
Des-polarización
Liberación de glutamato
Alta
Baja
Señal: «luz»
cGMP
Na+
EIC del bastón
3 Ca2+
[Ca2+]i = 350-500 nmol/l
6
P
CaM
Fosdu-cina P
Adapt. a la oscuridad
5'-GMP
cGMP
Canal cerrado
EIC
Ca2+
GCAP activo
Na+
[Ca2+]i
7
CaM
P
Fosdu-cina
Adaptado a la luz
Membrana plasmática
EEC


E. Ciclos de regeneración
1 Ciclo del retineno
all-trans-retineno
all-trans-retinol
11-cis-retinol
11-cis-retineno
Epitelio pigmentado
2 Ciclo de la rodopsina
Arrestina P
Recoverina
Ca2+
Clari-dad
P
RK (rodopsin-cinasa)
P
Rodopsina
MR II
Escotopsina
Transducina
β γ
αs
3 Ciclo de transducina
Transducina
Adaptación a la oscuridad
Fos-ducina
Adaptada a la claridad
β γ
αs
GDP
MR II
IPDE
PDE
Pi
GAP
GTP
GDP

## Adaptación del ojo a las diferentes intensidades de luz

El ojo tiene la capacidad de detectar estímulos luminosos tan débiles como una pequeña estrella, **y,** por otro lado, tan grandes como **la *luz*** del sol reflejada en un glaciar. La valoración de estas diferentes intensidades del estímulo (1:$10^{12}$) sólo es posible con la adaptación del ojo a cada intensidad de luz. Por ejemplo, cuando se está adaptado **a** la **luz** del día, un cuarto débilmente iluminado parecerá en principio negro: la intensidad de la luz está por debajo del umbral momentáneo del ojo. Después de unos minutos se podrá apreciar la distribución del cuarto, es decir, el umbral del estímulo habrá bajado. Para observar las estrellas, por ejemplo, se tarda aún más en adaptarse. Después de 30 min se ha alcanzado el máximo de adaptación (v. A), es decir, la intensidad reconocible en ese instante corresponde al **umbral** absoluto de visión (se muestra en **A y** en **B** como 1).

El *desarrollo temporal* de la adaptación normal de la retina muestra, para un valor unas 200 veces mayor que el umbral absoluto, una inflexión (v. A, curva azul). Aquí se alcanza la intensidad de la luz en la que los conos totalmente adaptados a la oscuridad todavía se pueden estimular *(«umbral de la visión diurna»).* La prolongación de la curva hacia abajo se determina mediante la adaptación algo rezagada de los bastones (v. A, curva violeta). Esta última se puede determinar de forma aislada en la ceguera para los colores (monocromática *de bastones),* mientras que la adaptación de los conos aislada (v. A, curva roja) se observa en la ceguera nocturna *(hemeralopía* v. 350).

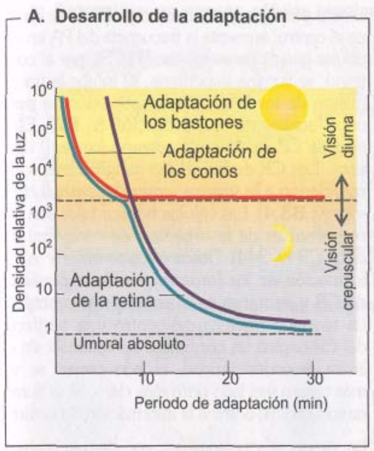
**Umbral** diferencial (límite de diferencial). Para la visión también es importante la capacidad de diferenciación por los ojos de dos estímulos luminosos de intensidad similar. Tenemos dos intensidades luminosas I e Γ bien diferenciales; se puede calcular el umbral diferencial absoluto ΔI como I-Γ. El umbral diferencial *relativo* es ΔI/I y en la zona media del estímulo es bastante constante *(relación de Weber).* El ΔI/1 de 0,01 de la vista es especialmente pequeño (es decir, la capacidad de diferenciación es muy buena), en buenas condiciones de luz (alrededor de $10^9$ veces el valor del umbral absoluto; v. B). El umbral diferencial relativo aumenta mucho durante la adaptación a la oscuridad, aunque también aumenta cuando hay demasiada luz. Llevar unas gafas de sol disminuye el umbral diferencial.

Disponemos de los **siguientes** mecanismos de adaptación del ojo (v. **C): »** La **pupila** puede controlar de forma refleja la cantidad de luz que imcide en él por un factor de 16 (v. **Cl).** En la oscuridad la pupila está más abierta que con la luz. La función principal de este reflejo pupilar es la adaptación rápida del ojo a un cambio de luz *repentino* (reflejo pupilar; v. 358).

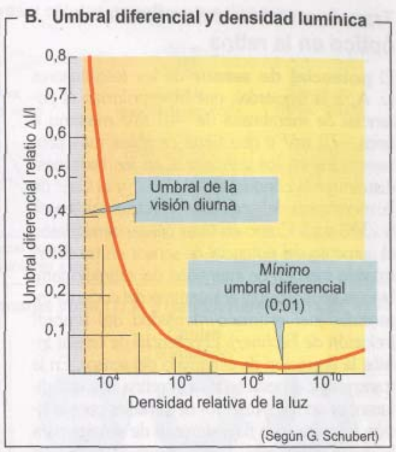
» La sensibilidad de los sensores se adapta químicamente al comportamiento de la luz (v. C2). Con mucha luz disminuye la *concentración citoplasmática de Ca*$^{2+}$ de los sensores durante un período largo de tiempo, lo que reduce la disponibilidad de transducina y rodopsina, a través de la *recoverina y* la *fosducina* (v. 348 y s.). De esta manera disminuye la probabilidad de que se forme una molécula de rodopsina por la luz continua (fotones), asi como de que una MR II llegue a transducina. Cuando, por el contrario, la intensidad lumínica es baja, la rodopsina *y* transducina están disponibles en concentraciones más elevadas, por lo que los sensores son más sensibles a la luz. * También puede haber una adaptación extensa de la sensibilidad del ojo, de forma que la superficie de la retina (número de sensores), a partir de la cual recibe su estímulo una fibra nerviosa óptica, pueda cambiar (v. C3), Esta sumación **espacial** disminuye con la luz y aumenta con la oscuridad (v. 354). « Los estímulos cortos, por debajo del umbral, pueden convertirse en estímulos por encima del mismo cuando se alarga («mirada sostenida») y provocar un potencial de acción (PA) (sumación temporal; v. C4). El producto entre la intensidad y la duración del estímulo es j una constante.

Se puede observar una adaptación «local» en el denominado contraste sucesivo. Si se mira durante 20 s al centro de un dibujo en blanco y negro (v. D) y a continuación al lado al círculo blanco, aparecen unas partes, antes oscuras, más claras que alrededor, ya que las áreas correspondiente de la retina se han vuelto más sensibles.

A. Desarrollo de la adaptación

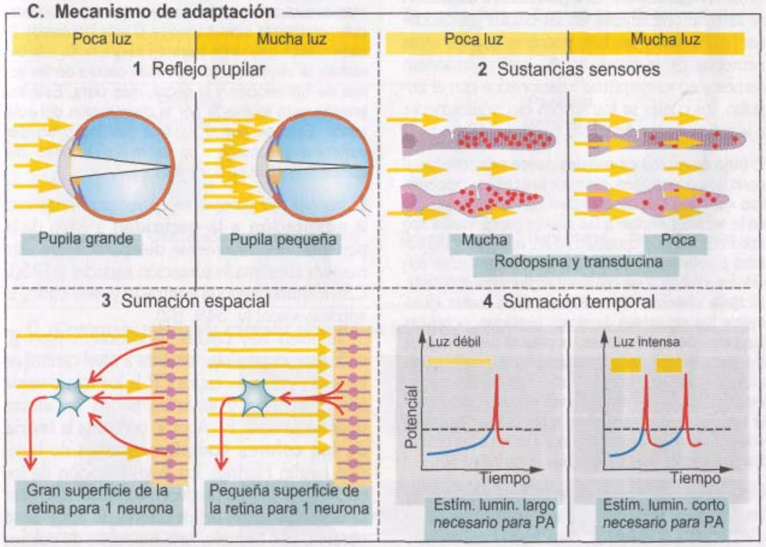


B. Umbral diferencial y densidad lumínica

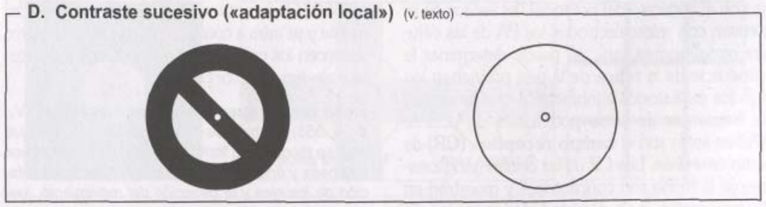


(Según G. Schubert)

C. Mecanismo de adaptación



D. Contraste sucesivo («adaptación local») (v. texto)



## Transformación del estímulo óptico en Ia retina

El potencial de **sensor** de los fotosensores (v. **A,** a la izquierda), que *hiperpolariza* el potencial de membrana de -40 mV máximo a unos -70 mV y que tiene cambios más pronunciados en los conos que en los bastones, disminuye la conductividad al $Na^+$ y el $Ca^{2+}$ de la membrana del segmento externo del sensor (v. 348 y s.). Como en otras células sensoriales, el aumento del potencial de sensor en un determinado margen de intensidad del estímulo también es proporcional al logaritmo del cociente *intensidad del estímulo/intensidad del umbral (relación de Fechner).* El potencial de sensor *inhibe* la liberación de glutamato del sensor. En la transmisión de esta señal a la retina hay que diferenciar un flujo *"directo» de* **señales** para la visión fotópica y un flujo *«lateral»* de señales para la visión escotópica. Los potenciales de acción se forman únicamente en las células ganglionares (v. A, a la derecha), mientras que las otras neuronas de la retina (v. A, centro) muestran cambios en su *amplitud* relacionados con el impulso, los cuales se transmiten electrónicamente a la retina en las distancias cortas (v. 48 y s.).

El flujo «directo» de señales puede seguir desde el cono dos direcciones, bien por las células bipolares tipo «on», que se despolarizan con Ia luz (inversión de la señal) y excitan a las *células ganglionares tipo «on»* con las que conectan (v. A), o bien por las *células bipolares tipo «off»,* que se hiperpolarizan con Ia luz e inhiben a las células ganglionares tipo «off». El flujo «lateral» de señales puede tomar igualmente los siguientes caminos: bastones => células bipolares de los bastones => células amacrinas de los bastones => células bipolares «on» u «off» => células ganglionares «on» u «off». Las células bipolares y amacrinas de los bastones se despolarizan con Ia luz. Estas últimas inhiben a las células bipolares «off» por una sinapsis química y excitan a las células bipolares «off» por una sinapsis eléctrica (v. 50).

Un estímulo luminoso desencadena en las células ganglionares «on» *potenciales de acción* (PA) (v. A, a la derecha), cuya frecuencia aumenta con el aumento del potencial del sensor. Si se derivan con microelectrodos los PA de las *células ganglionares «on»,* se puede determinar la superficie de la retina de la que provienen los influjos excitatorios e inhibitorios que modifican la frecuencia de estos potenciales de acción. Dichas áreas son el **campo** receptivo **(CR)** de estas neuronas. Los CR de las células ganglionares de la retina son concéntricos y muestran en la adaptación a Ia *claridad* dos campos: un centro y una *periferia* circular (v. B). Si se ilumina el centro, aumenta la frecuencia del PA en las células ganglionares «on» (v. Bl). Si. por el contrario, se ilumina la periferia, se inhibe la transmisión de los PA; en la desconexión se produce localmente una excitación (v. B2). Este tipo de CR se denomina campo *(central) tipo «on».* Los CR de las células ganglionares «off» reaccionan a la inversa: campo *(central) tipo «off»* (v. **B3,4).** Las *células horizontales* son las responsables de la organización funcional de estos CR (v. 344). Desde éstos se invierte la información de los fotosensores de la periferia de CR y se transmite a los sensores centrales. La reacción opuesta del centro y la periferia del CR origina un contraste del estímulo: en el limite oscuridad-claridad. el lado oscuro se ve más oscuro y el lado claro más claro. Si se ilumina todo el CR. domina la información del centro.

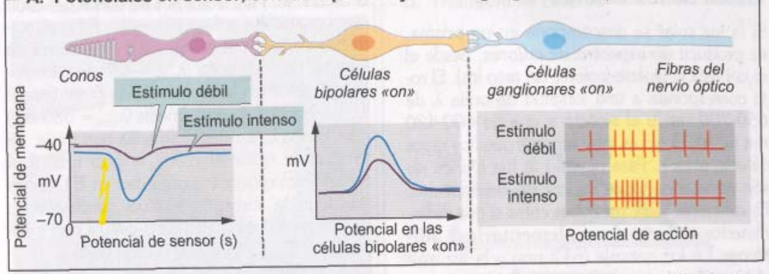
Un circulo gris homogéneo, por ejemplo, parece más oscuro sobre un fondo claro que sobre otro oscuro: contraste simultáneo (v. C, a Ia izquierda). Si observamos una verja blanca y negra (v. C, a Ia derecha). Ia verja blanca se ve más oscura en las zonas de intersección y Ia negra, más clara. Esta impresión está motivada por Ia disminución del contraste. Esto se puede explicar por los diferentes estímulos («sumación de estímulos») dentro del campo receptivo (v. C, centro).

El *centro del campo receptivo aumenta* con la adaptación a la oscuridad a costa de la periferia, que finalmente desaparece. De esta manera aumenta la sumación espacial (v. 353, C3), disminuyendo el contraste y. por tanto, la agudeza visual (v. 349, B2).

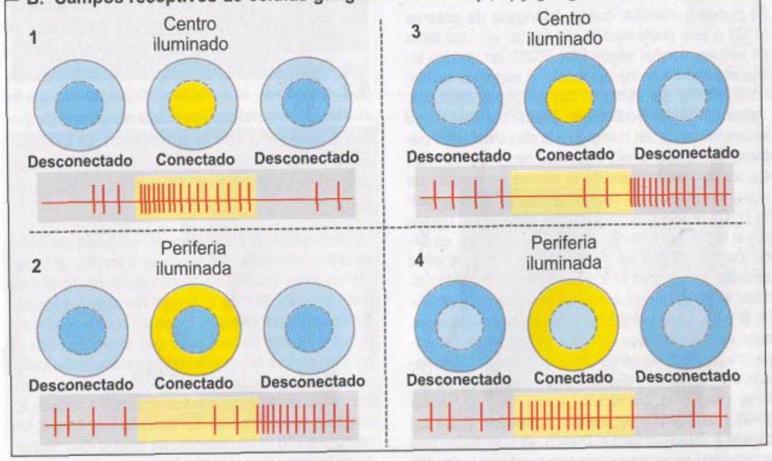
También hay células ganglionares (tipo β, v. 358) y otras células situadas a nivel central en las vías ópticas en cuyos CR la luz roja y verde (así como azul y amarilla) tienen un efecto opuesto (v. 357, E). Aqui se confirma la teoría de **los colores** complementarios de la visión (según *Hering).* En la visualización de los colores también se producen contrastes (aumento de la saturación de los colores, v. 356). Si *se* observa, por ejemplo, una superficie de colores (v. 359, C) durante medio minuto aproximadamente y se mira a continuación un fondo neutro, aparecen los colores complementarios (contraste sucesiuo de *color).*

En los centros superiores de las vías ópticas ($V_1$, $V_2$, v. 358) también se pueden definir CR, aunque aquí se modifica su forma. Los *estímulos luminosos en líneas y ángulos,* así como Ia *longitud y orientación de los ejes* y Ia *dirección del movimiento,* juegan aquí un importante papel.

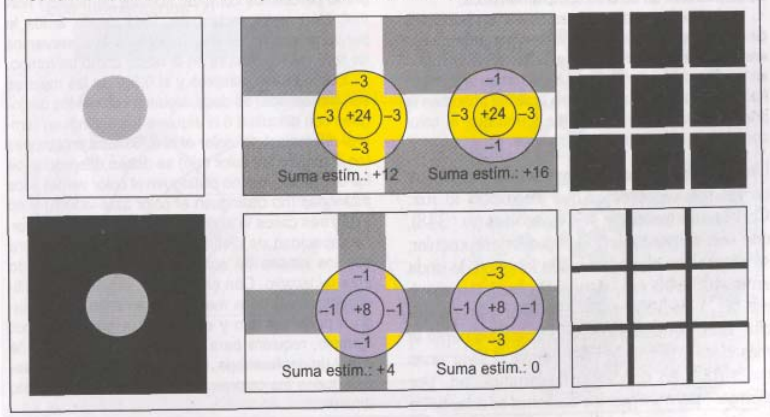
A. Potenciales en sensor, células bipolares y células ganglionares tipo «on»


Conos
Estímulo débil
Estímulo intenso
Células bipolares «on»
Células ganglionares «on»
Fibras del nervio óptico
Potencial de membrana
–40
mV
–70
0
Potencial de sensor (s)
mV
Potencial en las células bipolares «on»
Estímulo débil
Estímulo intenso
Potencial de acción

B. Campos receptivos de células ganglionares «on» (1, 2) y ganglionares «off» (3, 4)


1
Centro iluminado
Desconectado
Conectado
Desconectado
3
Centro iluminado
Desconectado
Conectado
Desconectado
2
Periferia iluminada
Desconectado
Conectado
Desconectado
4
Periferia iluminada
Desconectado
Conectado
Desconectado

C. Contraste mediante campos receptivos (centros «on»)


–3
–3
+24
–3
–3
Suma estím.: +12
–1
–3
+24
–3
–1
Suma estím.: +16
–1
–1
+8
–1
–1
Suma estím.: +4
–3
–1
+8
–1
–3
Suma estím.: 0

## Visión de los colores

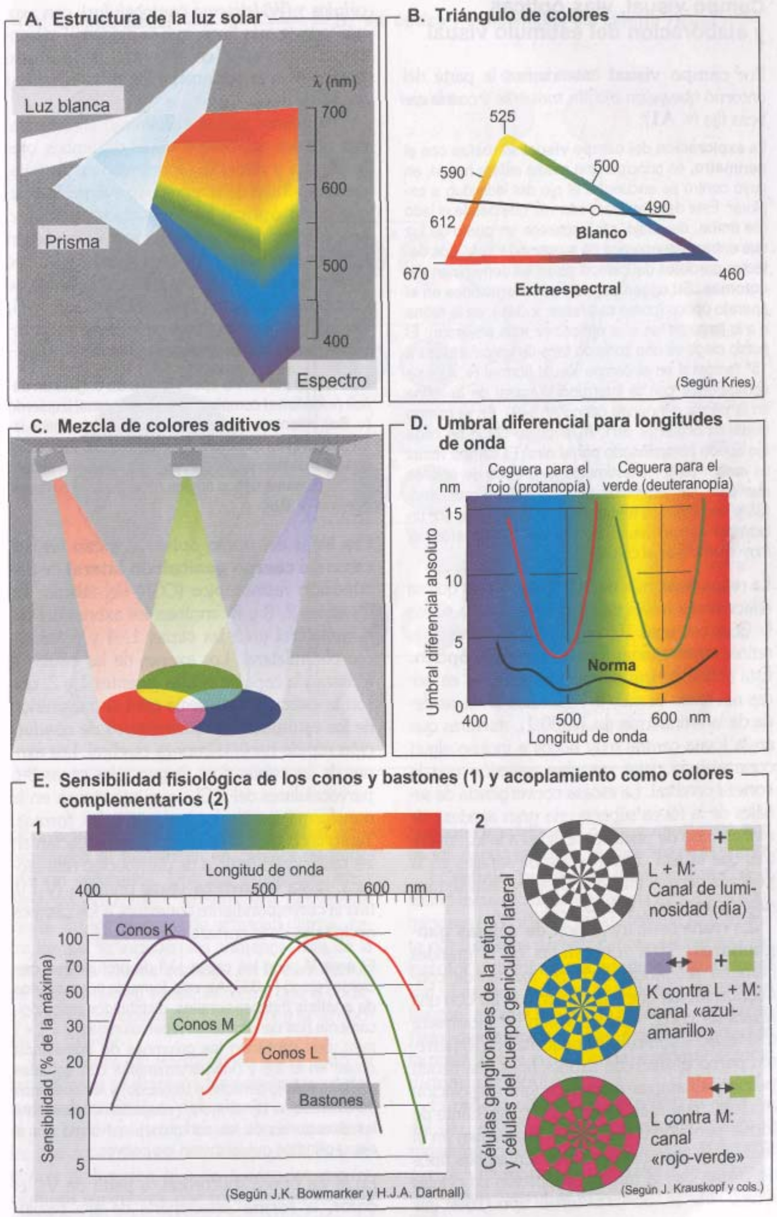
Si la luz solar se descompone en un prisma, se produce un *espectro de colores,* desde el rojo hasta el *moleta* (colores del arco iris). El rojo corresponde a una longitud de onda λ de *650-700 nm* y el *moleta* a una de *400-420 nm* (v. A). El ojo es muy sensible para los rayos de este área λ. Para *percibir Ia luz blanca* no son necesarios todos los colores del espectro. Es suficiente si se **mezclan** entre **si** dos determinados **colores** (complementarios) aditivos. La luz naranja (612 nm) y la luz azul (490 nm) serían un par de este tipo.

Se puede evidenciar con un triángulo **de colores** (v. B) o una presentación similar (p. ej., una tabla de colores normal según DIN 5033): en los dos lados superiores se ha dispuesto el espectro visible; en el interior del triángulo hay un punto «blanco». Todas las líneas rectas que pasan por ese punto cortan los lados del triángulo a Ia altura del color par complementario (p. ej., 612 y 490 nm; v. B). La mezcla de colores aditivos de Ia misma proporción de rojo y verde produce una impresión de color amarillo (v. C). Si predomina el rojo, *se* percibirá el naranja y si Io hace el amarillo, será verde-amarillo, es decir, los colores que se encuentren en el lado entre el amarillo y el rojo en el triángulo de colores. Algo similar sucede con Ia mezcla entre verde y violeta (v. B y C). Si se combinan el rojo y el violeta, aparece el púrpura, que no está contenido en el espectro (v. B). Esto quiere decir que con Ia combinación de tres colores elementales del espectro de colores (según Io convenido, *rojo* [700 nm], *verde* [546] y *azul* [435]) se *pueden conseguir todos los demás colores,* incluso el blanco, ya que de los tres colores del espectro se pueden combinar todos los pares posibles de colores complementarios.

Un principio opuesto a Ia combinación fisiológica de colores aditivos (v. C) subyace a Ia **combinación** sustractiva **de colores física,** como en Ia pintura o en los filtros de colores que se utilizan en Ia fotografía. Una laca amarilla o un filtro amarillo absorben Ia parte azul de Ia luz blanca, de forma que el color complementario amarillo permanece.

Una condición para la sensibilidad a la **luz** de los fotosensores es que absorban /a *luz.* Con la rodopsina de los bastones (v. 348), que son responsables de la visión crepuscular, se absorbe *en el* ojo la luz con longitud de onda entre 400-600 nm, siendo la absorción máxima (AJ de 500 nm (v. El). Por eso, de noche, la luz verdeazulada parece relativamente la más clara y la roja la más oscura. Llevar unas gafas rojas en condición de luminosidad, por ejemplo, permite que los bastones se adapten a la oscuridad. Hay *tres tipos* de conos de visión diurna sensibles a los colores (v. El): el pigmento del cono K absorbe luz azul-violeta de longitud de onda corta ($X_{n}$^ = 420 nm), los conos M absorben luz verdeazulada hasta amarilla, de longitud de onda media ($X_{014x}$ = 535 nm) y los conos L, luz desde amarilla hasta roja, de longitud de onda larga ($A_{1n}J_{x}$ = 565 nm). (Las curvas fisiológicas de sensibilidad en El tienen en cuenta la absorción a través del cristalino). Los rayos *ultravioleta* ($A_{\text{máx}}$< 400 nm) e *infrarrojos* ($A_{1113x}$ > 700 nm) no son visibles. Con la información de estos tres tipos de conos (= validez periférica de la teoría *tricromática de Ia visión de colores)* y la traslación en un *canal de luminosidad* y en cana/es *de colores* complementarios en la retina y el CGL (E2, y v. 354), la corteza óptica está en condiciones de reconocer los diferentes tipos de colores, contando con la saturación de los colores (mezcla de grises) junto a las 200 tonalidades diferentes (umbral diferencial absoluto de color 1-2 nm; v. D, «norma»).

La percepción de los colores es, en cualquier caso, bastante compleja, ya que, por ejemplo, el papel blanco se ve igualmente blanco al utilizar luz blanca (sol), amarilla (bombilla) o roja. No somos capaces de discernir, por ejemplo, todos los colores de las diferentes partes de una casa que estén en parte al sol y en parte a Ia sombra. La **constancia del color** es el resultado de Ia transformación retiniana y central[1] de las señales de Ia retina. Lo mismo sucede en cuanto a Ia **constancia del tamaño y la forma.** Un hombre a 200 m de distancia es mucho más pequeño en Ia retina que si está a 2 m; sin embargo, siempre Io percibimos como un hombre de tamaño normal. Una mesa rectangular vista desde arriba Ia percibimos como tal, mientras que si Ia observamos de lado, se representa en Ia retina como un rombo. El 9% de los hombres y el 0,5% de las mujeres son **daltónicos,** es decir, algunos colores los distinguen con dificultad o ni siquiera los distinguen *(umbral diferencial del color alto',* v. D). Los *protanopes* (no distinguen el color rojo) se deben diferenciar de los *deuteranopes* (no distinguen el color verde) y los *tritanopes* (no distinguen el color azul-violeta) y en estos tres casos la anomalía solo afecta a un color. La capacidad de distinguir los colores se explora con los *mapas de colores* o con el denominado *anomaloscopio.* Con este último, el paciente (aditivo, ver arriba) debe mezclar un amarillo determinado a partir del rojo y el verde. Un protanope, por ejemplo, requiere para ello una intensidad alta de rojo y un deuteranope, mucho verde. El primero señala todos los colores con una λ > 520 nm como amarillos.


A. Estructura de la luz solar

B. Triángulo de colores

(Según Kries)

C. Mezcla de colores aditivos

D. Umbral diferencial para longitudes de onda

E. Sensibilidad fisiológica de los conos y bastones (1) y acoplamiento como colores complementarios (2)

(Según J.K. Bowmarker y H.J.A. Dartnall)

(Según J. Krauskopf y cols.)

Luz blanca
Prisma
λ (nm)
700
600
500
400
Espectro
525
590
500
612
490
Blanco
670
460
Extraespectral
Ceguera para el rojo (protanopía)
Ceguera para el verde (deuteranopía)
nm
15
10
5
0
Umbral diferencial absoluto
Norma
400
500
600 nm
Longitud de onda
1
Longitud de onda
400
500
600 nm
Conos K
Conos M
Conos L
Bastones
100
70
50
30
20
10
5
Sensibilidad (% de la máxima)
2
Células ganglionares de la retina y células del cuerpo geniculado lateral
L + M: Canal de luminosidad (día)
K contra L + M: canal «azul-amarillo»
L contra M: canal «rojo-verde»

## Campo visual, vías ópticas y elaboración del estímulo visual

Por **campo** visual entendemos la parte del entorno que ve un ojo sin *moverse* y con la cabeza fija (v. Al).

La **exploración del campo visual** se realiza con el **perímetro,** en principio una media esfera hueca, en cuyo centro se encuentra el ojo del individuo a explorar. Éste debe indicar cada vez que desde el lado (de arriba, de abajo, etc.) aparece un punto de luz que entra o desaparece de su campo visual. Los defectos parciales del campo visual se denominan **es-cotomas.** Su origen pueden ser alteraciones en el aparato óptico (como cataratas; v. 346), en Ia retina o a Io largo de las vías ópticas (v. más adelante). El *punto ciego* es una zona de falta de visión situada a 15° temporal en el campo visual normal (v. A) y se corresponde con Ia interrupción nasal de Ia retina en Ia *papila del nervio óptico* (v. 349). En el campo visual binocular (v. 361, A) el punto ciego de cada ojo queda compensado por el otro. El campo visual es menor para los estímulos luminosos de colores que para los estímulos de luminosidad-oscuridad. (Si, p. ej., aparece lentamente un objeto rojo por un lado del campo visual, se aprecia mucho antes el movimiento que el color.)

La retina tiene más de $10^8$ fotosensores que se relacionan a través de las neuronas de la retina (v. 354) con unas $10^6$ células ganglionares de la retina, cuyos axones forman el **nervio** óptico. Esta *convergencia* de muchos sensores en pocas neuronas es muy pronunciada en la periferia de la retina (más de 1.000:1), mientras que en la fóvea central muy pocos e incluso algún cono aislado tiene «propia» conexión con la corteza cerebral. La escasa convergencia de señales de la fóvea supone una gran agudeza visual en caso de poca sensibilidad a la luz; mientras que la alta convergencia de señales en la periferia tiene el efecto opuesto (v. también sumación espacia/, v. 353, C3).

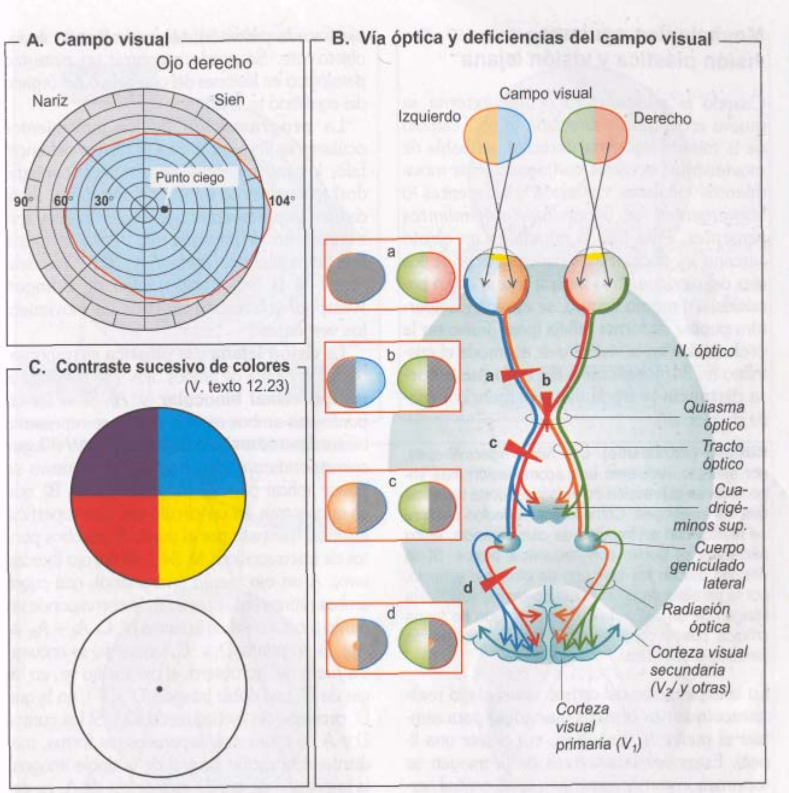
La retina tiene tres tipos **de células** ganglionares: 10% son *células a-(Y)* grandes (sistema magnoce/u/ar) con axones de conducción rápida que reaccionan a la luz con una respuesta corta, «fásica» (visión de movimientos); el 80% son *células* pequeñas β-fXJ (sistema *parvocelular)* con axones finos que tienen pequeños campos receptivos (gran resolución espacial), que reaccionan a la luz constante de forma persistente («tónica») e intervienen en el análisis de patrones y colores. En ambos tipos de células hay la misma proporción de células «on» y «off» (v. 354). El tercer tipo (10%), las *células J-(W) (sistema coniocelular),* con axones todavía más finos, que se dirigen al mesencéfalo, intervienen en el control del diámetro pupilar (v. más adelante) y las sacadas reflejas (v. 348 y 360).

Los objetos que se encuentran en las mitades nasales del campo visual de ambos ojos (v. B, azul y verde) se representan en las mitades temporales de la retina y viceversa. Si se sigue la **vía** óptica, las fibras del nervio óptico procedentes de la retina temporal se quedan en el mismo lado (v. **B,** azul y verde) y las que vienen de las mitades nasales de la retina se cruzan en el quiasma óptico al otro lado (v. **B,** naranja y rojo). Las fibras de la fóvea están representadas bilateralmente.

Una *lesión* del nervio óptico izquierdo origina un déficit (escoto/na) completo del campo visual izquierdo (v. Ba), mientras que una lesión del *tracto óptico* izquierdo origina deficiencias de ambas mitades derechas del campo visual (v. Bc). Una lesión en el centro del quiasma óptico origina un *escotóme temporal bilateral* (v. Bb).

Las fibras del tracto óptico alcanzan las seis capas del **cuerpo** geniculado lateral de distribución *retinotópica* (CGL) del tálamo. En las capas 2, 3 y 5 terminan los axones del ojo homolateral y en las capas 1, 4 y 6 los del ojo contralateral. Los axones de las células α alcanzan la capa de células gigantes 1 y 2, que son la estación intermedia para la transmisión de los *estímulos de movimientos de conducción rápida* hacia la corteza cerebral. Los axones de las células β se dirigen a las capas 3-6 parvocelulares del CGL, que intervienen en la transformación de los *colores* y las *formas.* Tanto las células α como las β se proyectan en las radiaciones ópticas de distribución retinotópica, hasta la corteza visual primaria ($V_1$) y, tras la correspondiente conexión, a los campos occipitales de la corteza visual ($V_2$-$V_6$).

El área $V_1$, con las capas I-VI de profundidad creciente (eje-x) (v. 333, A), está formada por **módulos de análisis** tridimensionales, distribuidos retinotópi-camente (las denominadas hipercolumnas; 3 x 1 x 1 mm), que contienen las columnas de *dominancia ocular* en el eje y («departamentos» con entradas alternas del ojo derecho e izquierdo) y las *columnas de orientación* en el eje ζ («departamentos» para las direcciones de los estímulos), así como (en el eje x) cilindros que elaboran los *colores.*


A. Campo visual

B. Vía óptica y deficiencias del campo visual

C. Contraste sucesivo de colores (V. texto 12.23)

En la vía óptica subcortical, a partir de $V_1$, el **color,** la **forma** estacionaria de alta resolución, el movimiento **y** la profundidad estereostópica se transmiten en canales de información separados. Una vez integrados estos aspectos individuales, se permite **la** percepción visual. En los primates de actividad diurna, entre los que se incluyen los humanos, **más** de la mitad de la corteza participa en la elaboración de la información visual, de forma que la corteza parietal se ocupa del «¿dónde?» **y** la temporal del «¿qué?».

Los axones del tracto óptico (sobre todo de las células **γ)** se dirigen a las numerosas regiones **subcorticales** del **cerebro** y también a) a la región *pretectal* desde donde se controlan los mouimientos uerficaíes y *de convergencia* de los ojos, b) a los tubérculos cuadrigéminos superiores, que controlan las sacadas (v. 360), c) al *hipotálamo* (sincronización del período circadiano; v. 334), y d), al área preiectal, donde se regula el diámetro de la pupila.

**El reflejo** pupilar se desencadena con el súbito aumento de la incidencia de los rayos luminosos (v. 350). La señal eferente se transmite por las fibras parasimpáticas del nervio oculomotor y disminuye la apertura pupilar *(miósis).* Las dos pupilas reaccionan al mismo tiempo, aunque la luz sólo incida en un ojo *(reflejo consensuado).* Las pupilas se cierran también por la *reacción del enfoque a corta distancia* (v. 360).

El **reflejo** corneal es un reflejo de defensa del ojo. Al rozar la córnea (aferencia: nervio trigémino) o sólo por la proximidad, por ejemplo, de una mosca, en dirección al ojo (aferencia: nervio óptico), se produce el cierre del párpado.

## Movimientos oculares, visión plástica y visión lejana

Cuando la musculatura *ocular externa se* mueve en la misma dirección (p. ej., cambio de la mirada izquierda/derecha), se habla de movimientos oculares conjugados; los movimientos oculares opuestos (divergentes o convergentes) se denominan molimientos *vergentes. Para* fijar la mirada en un objeto cercano es necesaria la convergencia de los ejes del ojo (que en la mirada lejana están paralelos). Al mismo tiempo, se estrecha la apertura pupilar de forma refleja (para aumentar la profundidad en la visión) y se acomoda el cristalino (v. 346): **reacción** de enfoque **a corta** distancia (= tríada de convergencia = tríada de Horner).

**Bizqueo (estrabismo).** Los niños hipermétropes, por ejemplo, requieren una acomodación más importante en la reacción de enfoque a corta distancia que los emétropes. Como la acomodación siempre se realiza con un impulso de convergencia, estos pacientes se ponen con frecuencia bizcos. Si se desvían mucho los ejes uno de otro, por ejemplo, por la parálisis de un músculo ocular, se suprime la imagen de un ojo a nivel central, lo que de forma crónica puede conducir a la ceguera del mismo *(ambliopía estrábica).*

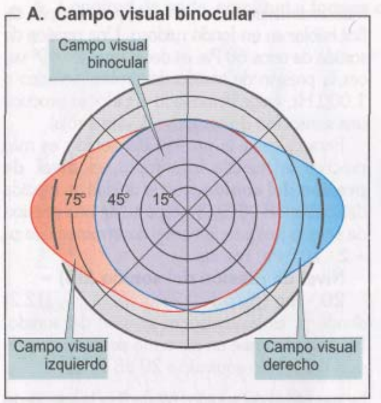
En la exploración del campo visual el ojo realiza molimientos bruscos (sacadas) para cambiar el punto de fijación (p. ej., al leer una línea). Estos desplazamientos de la imagen se suprimen instantáneamente a nivel central: supresión *de las sacadas.* (Si nos miramos en un espejo, no podemos ver los movimientos de nuestros propios ojos, sólo vistos por una segunda persona.) El ojo realiza continuamente pequeños movimientos; para un ojo fijo (experimental) hacen la imagen imperceptible.

Un objeto en movimiento en la periferia del campo visual se representa de forma refleja en la fóvea central (v. 348); para mantenerlo, el ojo hace lentos movimientos de seguimiento. La combinación de estos movimientos oculares lentos y los rápidos de dirección contraria se denomina nistagmo. Además se designa la dirección del nistagmo (izquierda, derecha) en función de la fase rápida (p. ej., nistagmo posrotatorio, v. 342). Un nisíagmo *optocinético* se manifiesta cuando, por ejemplo, se observa un árbol desde el tren en marcha (movimiento de seguimiento); después de llevar hacia atrás el ojo (sacada posterior), se puede fijar un nuevo objeto, etc. Se puede encontrar un nistagmo patológico en lesiones del cerebelo o del órgano del equilibrio (v. 342).

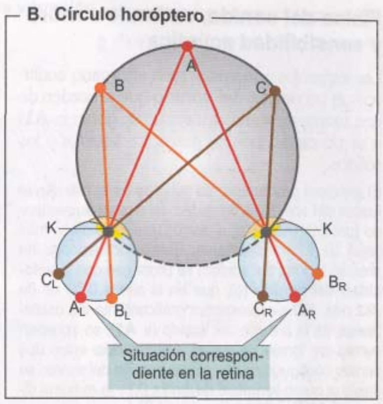
La programación de los movimientos oculares se lleva a cabo en el tronco del encéfalo; los movimientos horizontales (conjugados) (componente rápido del nistagmo, sacadas) en la protuberancia y los verticales y torsionales en el *mesencéfalo. Para* el ajuste fino se requiere el *cerebelo* (v. 326). Las neuronas de la región del *núcleo de Edinger-Westphal* son responsables de los movimientos vergentes .

La visión lejana **y** la plástica es responsabilidad conjunta de ambos ojos **y** se restringe al **campo** visual binocular (v. A). Si se fija un punto con ambos ojos (v. B, A), se representa bilateralmente en la fóvea ($A_L$, $A_R$) y en el *lugar correspondiente de la retina.* Lo mismo se puede aplicar para los puntos B y C (v. B), que se encuentran en un círculo (en una superficie esférica) que pasa por el punto A y ambos puntos de intersección K (v. 347, B) del ojo (horóptero). A un ojo medio (imaginario), que cubra ambas retinas (en la corteza), le corresponde un punto a cada nivel de la retina (v. C, $A_L + A_R = A_M$). Si un punto (D; v. C, izquierda) se encuentra *fuera* del horóptero, el ojo medio ve, en lugar de D, una doble imagen (D', D"), en la que D' proviene del ojo izquierdo (DJ. Si los puntos D y A no están muy separados, se forma, mediante elaboración central de la doble imagen, la impresión de que D está detrás de A, es decir, una *percepción de profundidad.* Lo mismo ocurre con un punto (E; v. C, a la derecha) que está cerca de A, sólo que ahora E' proviene del ojo derecho ($E'_R$). Entonces el punto E se reconoce como cercano.

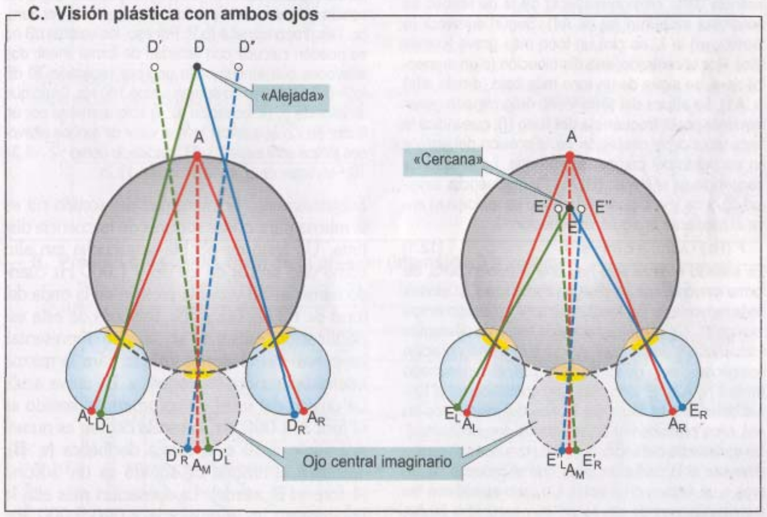
**Percepción** de **la** profundidad **a** distancia. En las grandes distancias y en la visión monocular se incluyen la percepción de la profundidad, la intersección de contornos, el vapor de objetos lejanos, la proyección de sombras y las diferencias importantes (v. D). Los molimientos de *¡a cabeza* o de todo el cuerpo mejoran la percepción profunda: un objeto más cercano se mueve con más rapidez en el campo visual que otro más alejado (v. D; cartel de la estación en comparación con el muro). Un ejemplo parecido sería la sensación, cuando vamos en coche, de que nos acompaña la luna y que las montañas se quedan atrás.



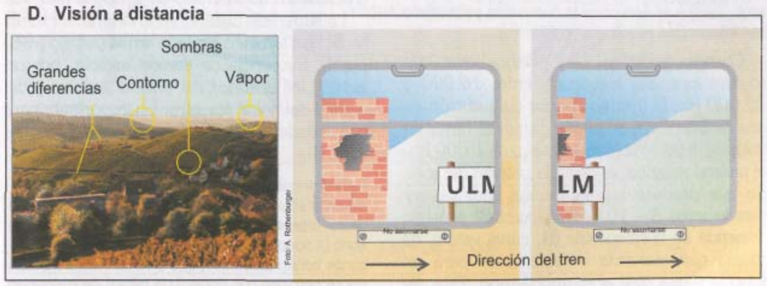
A. Campo visual binocular



B. Círculo horóptero



C. Visión plástica con ambos ojos



D. Visión a distancia

## Física del sonido, estímulo sonoro y sensibilidad acústica

Los estímulos adecuados para el órgano auditivo son las ondas del sonido que proceden de una fuente de sonido (p. ej., de un gong; **v. Al) y** se propagan por los gases, los líquidos **y** los sólidos.

El principal propagador de sonidos es el *aire.* En la fuente del sonido, la densidad del aire va aumentando (presión más alta) o disminuyendo (presión más baja) de forma alternante. Estas fluctuaciones de presión (ondas del sonido) se propagan con la **velocidad del sonido (c),** que en el aire a 0 $^{0}$C es de 332 m/s. Si se representan gráficamente las oscilaciones de la presión del sonido (v. A1), se aprecian curvas en forma de ondas. La distancia entre dos puntos contiguos con la misma presión del sonido se designa como **longitud de onda** (λ) y la máxima diferencia de la presión respecto de la de reposo se denomina amplitud (a) (v. A1). Según aumenta (o disminuye) la λ, se oirá un tono más grave (o más alto). Por el contrario, una disminución (o un aumento) de a, se sigue de un tono más bajo (o más alto) (v. A1). La **altura del** tono viene determinada generalmente por la frecuencia **del tono** (f), que indica la frecuencia de la oscilación de la presión del sonido en un punto del campo de audición. La unidad de frecuencia es el Herzio (Hz = s~$^{1}$). Frecuencia, longitud de onda y velocidad del sonido se relacionan entre sí mediante la siguiente ecuación:

$$F\,(Hz) \cdot \lambda\,(m) = c\,(m \cdot s\text{-}^{1}) \qquad [12.1]$$

En sentido estricto sólo hay una vibración pura, de forma sinuosa, que se designa como **tono.** El «tono» de la mayoría de las fuentes de sonido (instrumentos musicales, canto) se compone de tonos de diferentes frecuencias y amplitudes. Así se forma una vibración complicada, pero de forma periódica, el denominado timbre (v. A2). El tono más bajo contenido en el timbre determina la altura del «tono» del mismo, los tonos altos producen el timbre (tonos *concomitantes).* Un «primer do del soprano» (440 Hz = normal) suena diferente si lo canta un tenor que si procede de un arpa o un órgano o un violin. Un caso aparte son las superposiciones de dos tonos muy parecidos (v. **A3,** azul), ya que el denominado *batimiento* se produce con frecuencias muy bajas (v. **A3,** rojo).

**Campo** auditivo. Una persona joven oye sonidos con una frecuencia entre *16.000* y *20.000 Hz.* El *límite superior de audición en* una persona mayor puede disminuir hasta un valor de 5.000 Hz *(presbiacusia).* A 1.000 Hz, el umbral acústico, es decir, la presión del sonido que produce una sensación auditiva, asciende unos 3 · 10~$^{5}$ Pa. El umbral acústico depende de la frecuencia (B, curva verde), de forma que aumenta notablemente para un tono si suena otro al mismo tiempo. Este *enmascaramiento* es lo que hace, por ejemplo, difícil hablar en un fondo ruidoso. Una presión de sonido de unos 60 Pa, es decir, unas 2 · 10$^{6}$ veces la presión de sonido del umbral acústico a 1.000 Hz, exige demasiado al oído: se produce una sensación *doloroso* (v. B, curva roja).

Para calcular la presión del sonido es más práctica la medida logarítmica, el nivel de presión del sonido, con la unidad de medida *decibelio* (dB NPS). Si se parte de una presión de sonido (voluntariamente) determinada de $p_0$ = 2 · 10~$^{5}$ Pa, resulta:

Nivel de presión del sonido (dB) =

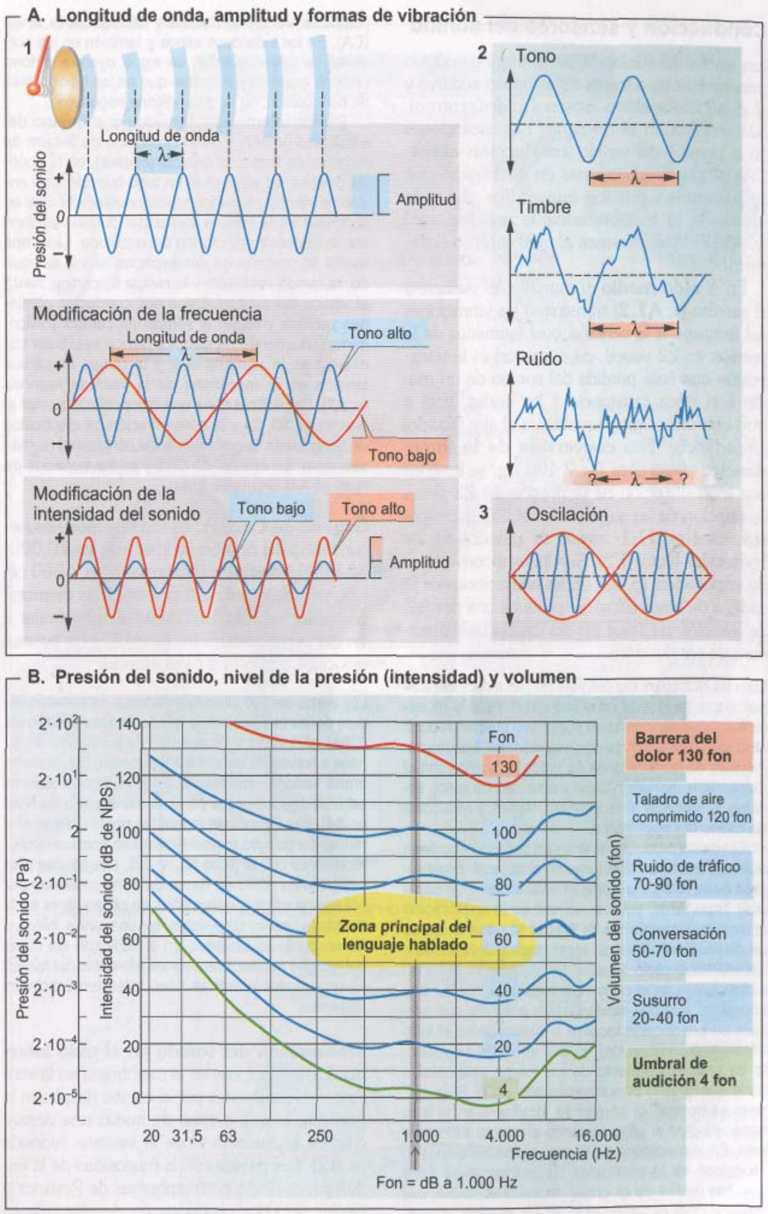
$$\mathbf{20 \cdot \log (p_s/_{P_0})} \qquad [12.2]$$

donde $\mathbf{p_x}$ es la verdadera presión del sonido. Esto significa que un aumento del nivel de presión del sonido equivale a 20 dB NPS.

La intensidad **del sonido** I [W · rrr$^{2}$] es la energía del sonido que atraviesa la unidad de superficie por tiempo. I es proporcional a $(p_x)^2$. Por eso, los valores dB no se pueden calcular con facilidad de forma lineal; dos altavoces que emiten cada uno por separado 70 dB ($P_x$ = 6,3 · 10-$^{2}$ Pa) *no suman* juntos 140 Hz. Dado que el valor de $P_x$ (v. ecuación 12.2) solo aumenta por un factor de \Í2 al duplicar la Y, el valor de ambos altavoces juntos sólo sería 73 dB (calculado como V2~ · 6,3 · 10~$^{2}$ en lugar de $p_x$ en la ecuación 12.2).

Subjetivamente la intensidad del sonido no es la misma para ondas sonoras de frecuencia distinta. Un tono de 63 Hz se escucha tan alto como uno similar de 20 dB y 1.000 Hz cuando aumenta 30 veces la presión de la onda del tono de 63 Hz (+29 dB). Después de esta especificación subjetiva, se pueden representar las curvas del diagrama dB-Hz para la misma intensidad sonora (¡só/onos; v. B, curva azul). La unidad del *nivel de volumen* del sonido es el *fon.* A 1.000 Hz, la escala del fon es numéricamente igual a la escala decibélica (v. B). También el umbral de sonido es un isófono (4 fon: v. B, verde). La sensación más alta la tenemos en un intervalo de 2.000-5.000 Hz. La superficie auditiva en el diagrama Hz/dB (v. B) está también limitada arriba y abajo (v. B) por la frecuencia de sonido audible, por un lado, y los isófonos del umbral auditivo y del umbral del dolor por otro. Lo importante para comprenderlo es la zona *principal del lenguaje* (v. B).

Para determinar si el volumen de un tono de frecuencia invariable es doble o la mitad, se introduce el concepto intensidad **del sonido** (unidad de medida: sonó [1 sonó = 40 fonos para 1.000 Hz]). Dos (o 0,5) sonos tienen un sonido, que para la misma frecuencia se perciben con doble (o la mitad) de intensidad.



## Conducción y sensores del sonido

Las ondas del sonido llegan al órgano auditivo principalmente a través del pabellón auditivo y el conducto auditivo externo (oído externo), que termina en el *tímpano.* Las oscilaciones de la presión del sonido (conducción **aérea,** CA) producen vibraciones en el tímpano que se transmiten por los *huesecillos del oído medio,* a la membrana de la ueníana *oval* (v. **Al,2).** Ahí comienza *el oído interno (laberinto).*

En el **oído** medio *el martillo, el yunque* y el estribo (v. Al,2) transmiten las vibraciones del tímpano a la ventana oval (aumento de la presión en 22 veces), cuya función es la transmisión con baja pérdida del sonido de un medio con poca resistencia a las ondas (aire) a otro que ofrece gran resistencia al aire (líquido) (impedancia). Esta conversión de la impedancia, eficaz para / < 2.400 Hz, se basa en una intensificación de la presión en 22 veces (la relación de las superficies del tímpano/ventana oval es 17:1; efecto de palanca de los huesecillos factor 1,3). Si falta este convertidor de impedancia (p. ej., en las alteraciones de la cadena de huesecillos), se produce una pérdida de audición de unos 20 dB (hipoacusia o sordera de conducción).

Los dos músculos del oído medio *(m.* tensor *del tímpano,* que se inserta en el asa del martillo, y *m.* es-*tapedio,* que se inserta en el estribo) pueden reducir algo la transmisión de sonidos de baja frecuencia. Algunas de las funciones de estos músculos son el mantenimiento reflejo de la intensidad de estos sonidos, protección ante sonidos fuertes y reducción de ruidos desagradables.

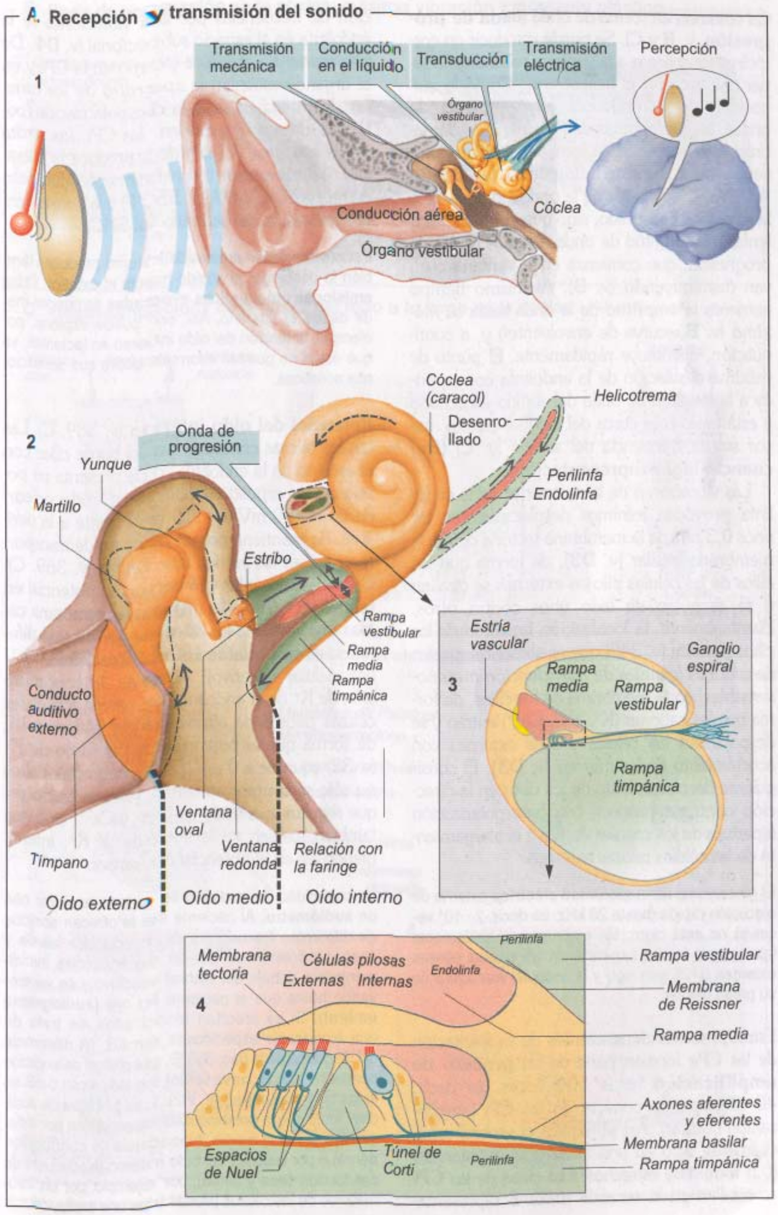
El sonido produce vibraciones por todo el cráneo que se transmiten directamente al caracol: **conducción ósea** (CO). Fisiológicamente no tiene un papel muy importante, pero sí es útil en la exploración clínica: en la **maniobra de** Weber se pone el asa de un diapasón-a[1] vibrando en el centro de la cabeza. Un individuo sano localiza la producción del tono exactamente en el centro de la cabeza, debido a la impresión acústica simétrica. Un paciente con sordera de *conducción* localiza el diapasón en el lado afectado *(lateralización),* ya que ahí la falta del efecto de enmascaramiento de los ruidos ambientales hace que el tono parezca más alto (CO). Si la sordera es central, el sonido se localizará en el lado sano, ya que el oído afectado siente el tono más bajo. En la maniobra **de Rinne,** el asa del diapasón se coloca en la mastoides (la protuberancia ósea que hay detrás de la oreja) de un lado (CO + CA) hasta que el paciente deje de oír el tono, manteniendo entonces el diapasón delante de la oreja (CA). En los individuos sanos y también en las sorderas de origen central, se sigue oyendo el tono («Rinne positivo»), mientras que en las hipoacusias de conducción, no se oye («Rinne negativo»).

El **oído interno** está formado por el **órgano del** equilibrio (v. 342) y por un conducto de 3-4 cm de longitud, en forma de caracol **(cóclea),** en la apófisis petrosa, en el que hay un tubo que contiene en-*dolinfa (rampa media* [conducto coclear]), el cual se relaciona en la base a través del ductus reunions con la endolinfa del órgano del equilibrio. La rampa media se continúa de dos espacios llenos de líquido, la rampa *vestibular* y la rampa *timpánica,* hasta el vértice del caracol. Estos dos conductos contienen *perílinfa* y llegan al vértice del caracol (helico-trema) uno dentro de otro. La rampa vestibular comienza en la *ventana oval* y la rampa timpánica termina en la membrana de la *ventana redonda* (v. A2). La perilinfa tiene una composición similar al plasma (v. 93, C) y la concentración de electrolitos de la endolinfa se parece a la del citoplasma (v. más adelante). En el túnel de Corti y en los espacios de Nuel (v. A4) circula perilinfa.

Órgano de Corti. Las células sensoriales (secundarias) del órgano auditivo son las 10.000-12.000 células pilosas externas y las 3.500 células pilosas internas, dispuestas en la membrana basilar (v. A4). Son de estructura similar a las del órgano vestibular (v. 342) y no poseen cinocilios o sólo uno rudimentario.

Los cerca de 100 cilios (verdaderas microvellosida-des) de las tres hileras de **células pilosas** externas **(CPe)** cilindricas y finas están relacionados en su base a través de las células de sostén, con la membrana lectoría, mientras que los cuerpos celulares están rodeados por la perilinfa del espacio de Nuel (v. A4). Las CPe están *inervadas* por las ramas eferentes del ganglio espiral (y también acetilcolina por receptores colinérgicos $N_m$, v. 82). Las células pilosas internas (CPi) en forma de pera, rodeadas por células de sostén, cuyos cilios se sitúan *libres* en la endolinfa, están dispuestas en una única hilera y tienen contacto sináptico en el 90% con las fibras del ganglio espiral. Los axones *eferentes* del núcleo olivar superior lateral se unen a las terminaciones aferentes.

Transmisión del sonido en **el** oído interno. Las vibraciones de la membrana en la ventana oval producidas por el estribo desplazan la perilinfa, lo que origina de nuevo una desviación de la membrana de la ventana redonda (v. A2). Las paredes de la mucosidad de la endolinfa, es decir, las membranas de Reissner y basilar (v. Dl), producen un desplazamiento


A. Recepción y transmisión del sonido
Transmisión mecánica
Conducción en el líquido
Transducción
Transmisión eléctrica
Percepción
1
Órgano vestibular
Conducción aérea
Cóclea
Órgano vestibular
2
Cóclea (caracol)
Helicotrema
Desenrollado
Perilinfa
Endolinfa
Onda de progresión
Yunque
Martillo
Estribo
Rampa vestibular
Rampa media
Rampa timpánica
Conducto auditivo externo
Tímpano
Ventana oval
Ventana redonda
Relación con la faringe
Oído externo
Oído medio
Oído interno
3
Estría vascular
Rampa media
Rampa vestibular
Ganglio espiral
Rampa timpánica
4
Membrana tectoria
Células pilosas
Externas
Internas
Perilinfa
Endolinfa
Rampa vestibular
Membrana de Reissner
Rampa media
Axones aferentes y eferentes
Membrana basilar
Rampa timpánica
Espacios de Nuel
Túnel de Corti
Perilinfa

p»

del volumen en forma de onda **(onda** de progresión, v. B y C). Se puede «producir un cortocircuito» y llegar a la ventana redonda, sin tener que recorrer el helicotrema. Como la mucosidad de la endolinfa avanza formando ondas, las membranas de Reissner y basilar vibran, una vez contra la rampa vestibular y otra vez contra la rampa timpánica (v. **Dl,2).** Además, la velocidad de la onda (no equivale a la velocidad del sonido, sino que es mucho más lenta) y la longitud de onda de estas ondas de progresión, que comienza en la ventana oval, van disminuyendo (v. B). Al mismo tiempo aumenta la *amplitud* de la onda hasta su *máximo* (v. B, «curva de envolvente») y, a continuación, disminuye rápidamente. El punto de máxima desviación de la endolinfa corresponde a la longitud de onda del sonido escuchado y está tanto más cerca del estribo, cuanto mayor sea la frecuencia del sonido (v. C) **(frecuencia-lugar-representación)**.

Las vibraciones de la mucosidad de la endolinfa provocan mínimos desplazamientos (de unos 0,3 nm) de la membrana tectoria contra la membrana basilar (v. D3), de forma que los cilios de las células pilosas externas se cizallan y se empujan de lado unos contra otros. Eventualmente, la localización izquierda de los cilios permite (v. 342) que se abran los canales de cationes *(canales de transducción mecanosensibles)* en la membrana de los cilios, de forma que los cationes ($K^+$, $Na^+$, $Ca^{2+}$) entran y se despolarizan las células pilosas externas con acortamiento de las mismas (v. D3). El consiguiente desplazamiento de los cilios en la dirección contraria produce una hiperpolarización (apertura de los canales de $K^+$) y el alargamiento de las células pilosas externas.

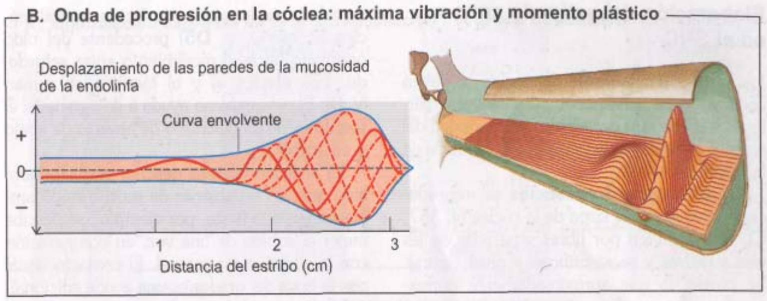
El mecanismo de la motilidad **eléctrica** externa de ejecución rápida (hasta 20 kHz, es decir, 2 · $10^4$ veces/s) no está claro; sin embargo, probablemente intervengan la alta turgencia en las células pilosas externas (¡128 mm Hg!) y la especial estructura de su pared celular.

Estos procesos dependientes de la excitación de las CPe forman parte de un **proceso** de amplificación (unas 100 veces, es decir, 40 dB), que se conecta en las CPi (amplificación coclear). **Así** se explica el umbral especialmente bajo en una frecuencia **y** distancias (0,5 mm) muy estrechas. Los cilios de las CPi se cizallan en la zona de máxima representación de frecuencias por las vibraciones de la endolinfa en el espacio subtectorial (v. D4). De esta manera se produce (como en la CPe y en el órgano vestibular) la *apertura de los canales de transducción* y la despolarización (potencial *de sensor),* que en las CPi, *los verdaderos sensores del sonido,* produce la liberación del transmisor (probablemente glutamato en receptores AMPA, v. 55, F) y la consiguiente transmisión del estímulo al SNC.

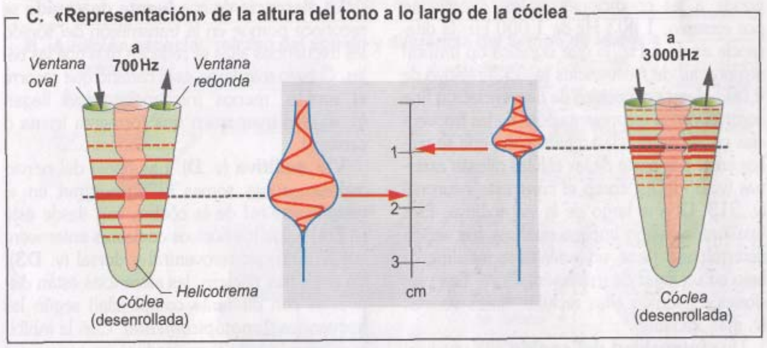
Estas vibraciones *en* el oído interno producen también la descarga de sonido hacia el exterior. Estas **emisiones otoacústicas evocadas** se pueden medir desde el tímpano. Así, se puede explorar, por ejemplo, la función del oído interno en lactantes, ya que éstos no pueden informar sobre sus sensaciones acústicas.

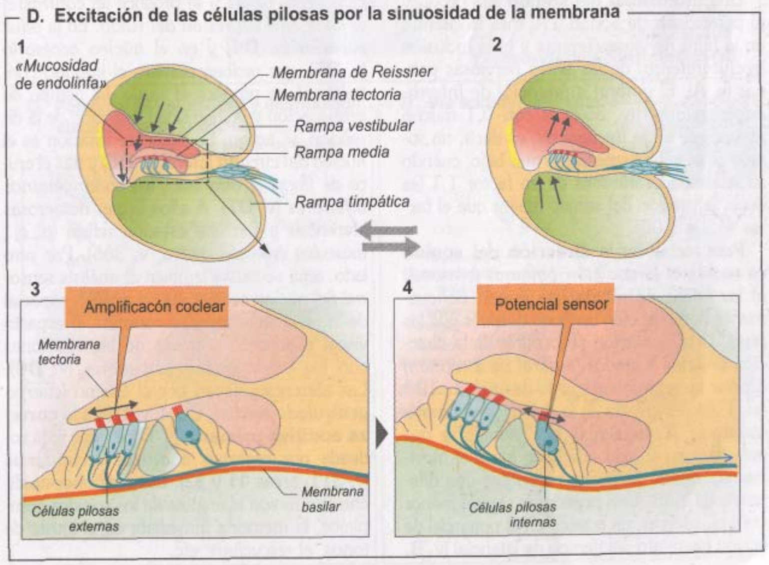
Potencial del oído interno (v. 369, C). Las células pilosas contactan en el borde ciliar con el espacio de la endolinfa, que presenta un potencial/ *de reposo (= potencial endococlear)* de unos +80 mV a +110 mV frente a la perilinfa. Se mantiene por un proceso de transporte activo en las estrías *vasculares* (v. 369, C). Como las CPe y las CPi tienen un potencial en reposo de -70 o -40 mV, en la membrana celular que contiene los cilios se genera una diferencia de potencial de 150-180 o 120-150 mV (intracelular negativo). Además, la concentración de $K^+$ de la endolinfa se parece a la de las células pilosas de alrededor de 140 mmol/1, de forma que el potencial de equilibrio de $K^+$ (v. 32) equivale a O mV. Estos potenciales altos no sólo se comportan como «fuerzas tractoras» que regulan la entrada de $Na^+$ y $Ca^{2+}$, sino que también median en la entrada de $K^+$, interviniendo así en el potencial de sensor.

La capacidad de audición se puede explorar con un **audiómetro.** Al paciente se le ofrecen sonidos de diferentes frecuencias de conducción aérea y osea. La presión del sonido se encuentra inicialmente por debajo del umbral auditivo y se va elevando hasta que el paciente lo oye **(audiograma umbral).** Si se precisan tonos altos, se trata de una *hipoacusia* especificada en dB. (A diferencia del diagrama de la pág. 363, B, ¡el umbral de audición normal [v. 363, B, curva verde] se indica con O dB en todas las frecuencias!) (v. 362). Las pérdidas de audición, junto con la presbiacusia, se producen por inflamación del oído medio (hipoacusia de conducción aérea) o por lesiones del oído interno (hipoacusia de conducción ósea y aérea), por ejemplo, por un traumatismo de las células pilosas tras una explosión.


B. Onda de progresión en la cóclea: máxima vibración y momento plástico

Desplazamiento de las paredes de la mucosidad de la endolinfa
Curva envolvente
+
0
–
1
2
3
Distancia del estribo (cm)


C. «Representación» de la altura del tono a lo largo de la cóclea


D. Excitación de las células pilosas por la sinuosidad de la membrana

## Elaboración del estímulo sonoro en el SNC

Las siguientes cualidades del sonido se deben codificar en el nervio acústico para transmitirlo: 1) frecuencia(s) del sonido, 2) intensidad del sonido, **3)** dirección del sonido **y 4)** distancia de la fuente del sonido.

Las diferentes **frecuencias** se «reproducen» separadas a lo largo de la cóclea (v. 367, C), se transmiten por fibras separadas de las vías auditivas *y* se identifican a nivel central. Se puede, lo que aproximadamente corresponde a las condiciones reales, diferenciar, por ejemplo. 1.003 Hz de 1.000 Hz: la diferencia es de 3 Hz, lo que significa un umbral *diferencial de frecuencias* (v. 352) relativo de 0,003. A esta capacidad de diferenciación fina contribuyen la «representación» de las frecuencias en la cóclea y la amplificación que se realiza en él por parte de las células pilosas externas (v. 366), así como el contraste neuronal (v. 313, D) a lo largo de la vía auditiva. Esta fina sintonización implica que una frecuencia determinada tiene un umbral especialmente bajo en un lugar de «representación». Las presiones de sonido altas reclutan fibras vecinas (v. más adelante).

Una intensidad del sonido alta produce a) potenciales de acción (PA) más frecuentes en la fibra nerviosa eferente y b) la inclusión *(reclutamiento)* de las fibras nerviosas vecinas (v. A). El *umbral diferencial de intensidades relativo* (v. 352) es con 0,1 mucho mayor que el de frecuencias, es decir, un sonido se percibirá más alto o más bajo, cuando su intensidad varíe más de un factor 1,1 (es decirja presión del sonido mayor que el factor VtI= 1,05).

Para reconocer la dirección del sonido es necesaria la audición *binaural* (bilateral): a) las ondas de sonido que entran *oblicuamente* llegan al oído un poco después que las otras. Una desviación perceptible de la dirección de unos 3 grados *(umbral de dirección)* supone un retardo del sonido de unos $3 \cdot 10^{-5}$ en el oído orientado en la dirección del movimiento (v. B, izquierda), b) El sonido se oye más bajo en el oído orientado hacia el movimiento, donde se puede reconocer una diferencia de 1 dB. Una presión de sonido menor origina, además, un retardo en el potencial de acción (aumento del tiempo de latencia) (v. B, derecha), por lo que la excitación central (núcleo accesorio, v. D5) procedente del oído orientado hacia el movimiento entra *retardada*. Los efectos a) y b) también se suman (v. B). El oído externo ayuda a diferenciar si el sonido viene de delante o de atrás (o de abajo o de arriba).

La audición bilateral descrita posibilita también que, en situaciones de mucho ruido ambiental (en una fiesta, por ejemplo), se perciba mejor el sonido de una voz, en comparación con la audición monoaural. El contacto visual con la boca del orador es una ayuda adicional.

La distancia de una fuente de sonido se reconoce porque en la transmisión del sonido las frecuencias altas se reducen más que las bajas. Cuanto más largo es el camino que recorre el sonido, menos frecuencias altas llegan (p. ej., los truenos en una tormenta lejana o cercana).

Vía auditiva (v. D). Las fibras del nervio auditivo, cuyos somas se encuentran en el *ganglio espiral* de la cóclea, van desde éste (v. Dl) hacia los núcleos cocleares anteroventral (v. D2), posteroventral y dorsal (v. D3). En estos tres núcleos, las aferencias están dispuestas con diferente complejidad según las frecuencias *(tonotópicamente).* Con la inhibición lateral (v. 313) se produce un contraste, es decir, una supresión *del ruido.* En la *oliva superior* (v. D4) y en el *núcleo accesorio* (v. D5), que reciben primero el impulso contralateral. se produce el ajuste del tiempo de propagación y la intensidad (audición de la dirección, v. antes). La siguiente estación es el *núcleo del circuito lateral* (v. D6) y tras el cruce de fibras al otro lado, los cuadrigéminos *inferiores* (v. D7). A ellos llegan numerosas aferencias y son una estación refleja (p. ej., músculos del oído medio, v. 366). Por otro lado, aquí se ajusta también el análisis sensorial del núcleo coclear con el análisis espacial de la oliva superior y se coordina el espacio visual y acústico a través de las relaciones con los cuadrigéminos superiores (v. D8). Las aferencias llegan por el tálamo (cuerpo geniculado medial, CGM; v. D9) a la corteza auditiva primaria (v. DIO), que está rodeada por *regiones auditivas secundarias* (v. 311, áreas 41 y 22). Las funciones de dicho centro son el análisis de los sonidos complejos, la memoria inmediata en el ajuste de tonos, el «escuchar», etc.

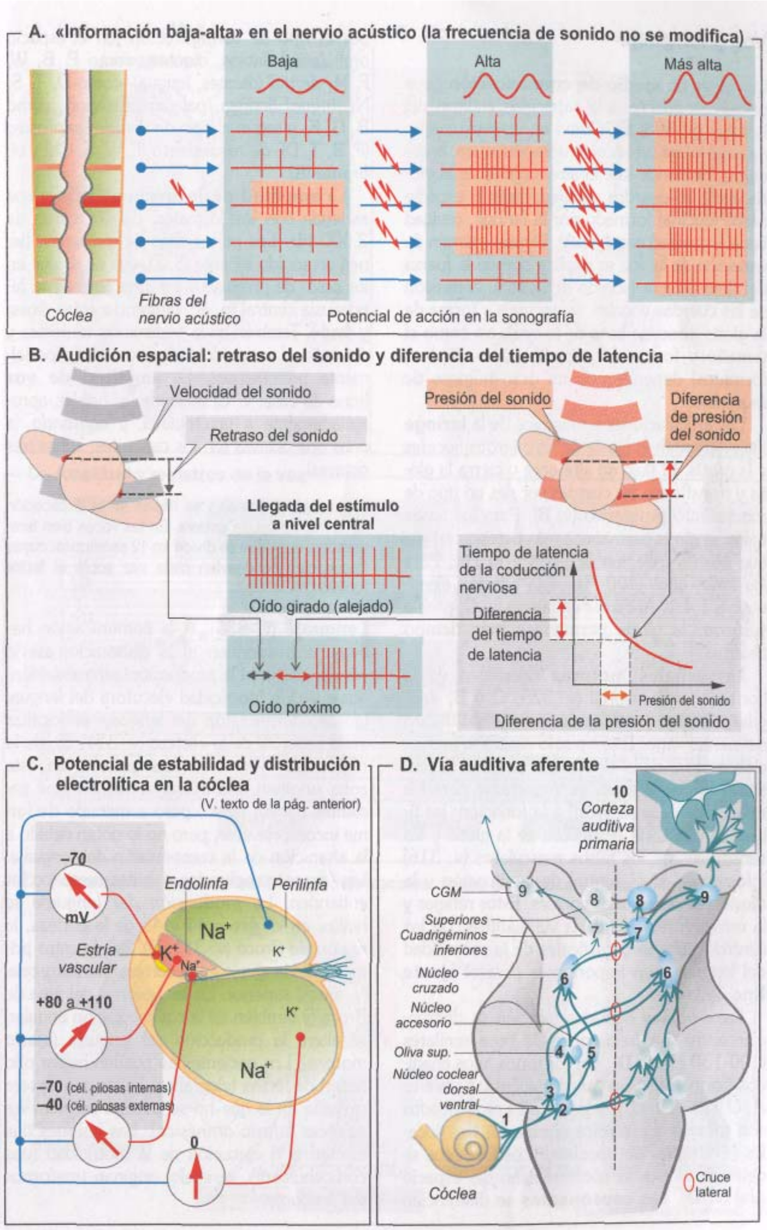

A. «Información baja-alta» en el nervio acústico (la frecuencia de sonido no se modifica)
Baja
Alta
Más alta
Cóclea
Fibras del nervio acústico
Potencial de acción en la sonografía
B. Audición espacial: retraso del sonido y diferencia del tiempo de latencia
Velocidad del sonido
Retraso del sonido
Presión del sonido
Diferencia de presión del sonido
Llegada del estímulo a nivel central
Oído girado (alejado)
Oído próximo
Tiempo de latencia de la coducción nerviosa
Diferencia del tiempo de latencia
Presión del sonido
Diferencia de la presión del sonido
C. Potencial de estabilidad y distribución electrolítica en la cóclea
(V. texto de la pág. anterior)
–70
mV
Endolinfa
Perilinfa
Estría vascular
Na⁺
K⁺
Na⁺
K⁺
K⁺
Na⁺
+80 a +110
–70 (cél. pilosas internas)
–40 (cél. pilosas externas)
0
D. Vía auditiva aferente
10
Corteza auditiva primaria
CGM
Superiores
Cuadrigéminos
inferiores
Núcleo cruzado
Núcleo accesorio
Oliva sup.
Núcleo coclear
dorsal
ventral
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Cóclea
Cruce lateral

Tabla 12.30 Elaboración del sonido en el SNC

## Voz y lenguaje

La voz *es* un medio de comunicación cuyo trabajo *se* adecúa a la capacidad auditiva del hombre (v. 368, B). Como en un instrumento de aire, existe un espacio aéreo (tráquea, bronquios), de donde sale el aire a través de la glotis entre las cuerdas uoca/es, hasta el espacio aéreo (bocina) formado por la faringe, cavidad bucal y cavidad nasal (v. A). El gran margen de variación de la voz se explica porque la fuerza del flujo de aire (sonido de la voz), la tensión de las cuerdas vocales, la anchura y forma de la glotis (tono de base de la voz), así como el tamaño y forma del espacio aéreo (timbre, formatos) dependen de un gran número de músculos.

Las articulaciones y músculos de la laringe intervienen en el ajuste de las cuerdas uoca/es y la *glotis.* El flujo de aire abre y cierra la glotis y transfiere a las cuerdas vocales un tipo de movimiento progresivo (v. B). Para los tonos bajos, la glotis permanece más tiempo cerrada que abierta (relación 5:1 con 100 Hz). Para los tonos altos (400 Hz), esta relación disminuye a 1,4:1. Al cantar en falsete (v. C, azul) o susurrar, la glotis permanece más tiempo abierta.

Las **señales motoras** provienen de la corteza motosensorial (v. 325, CyB, «lengua», «faringe») **y** alcanzan la zona del núcleo del nervio vago. Éste no sólo realiza **la** inervación motora de la glotis, sino también la sensitiva, lo que además es importante para los reflejos de defensa (¡tos!) **y** la fonación: las fibras sensibles de la mucosa de la glotis **y** las sensoriales de los husos musculares (v. 316) informan a nivel central de la situación **y** la tensión de las cuerdas vocales. Estos reflejos **y** la estrecha relación de la vía auditiva con los centros bulbares **y** corticales de la motricidad del lenguaje son importantes para el ajuste fino de la voz.

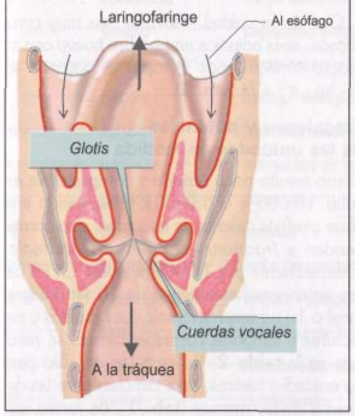
Las **vocales** habladas también se diferencian entre si a *frecuencias* de boca similares (100-130 Hz; v. D), por los tonos altos añadidos (formatos). Son características las uoca/es *A, U e I* (v. D). O, *E* y las uoca/es modi/icadas son sonidos intermedios entre estas tres vocales *(«triángulo de vocales»).* Los formatos se determinan por la conformación del espacio oral (v. D). Las consonantes se diferencian por el tipo de *configuración* (en el espacio oral) labia/ (labios, dientes), como P, B, W, F, M; dentó/ (dientes, lengua), como D, T, S, N; *lingual* (lengua, paladar posterior), como B, G, K, y según el tipo de sonido: *explosivo (P,* B, T, D), de *rozamiento* (F, W, S, Ch) y *vibrante* (R).

La amplitud de la frecuencia de la voz asciende con los formatos, de 40 a más de 2.000 Hz. Las partes altas de frecuencia tienen un sonido silbante (S, Z), que no se oye en los casos de presbiacusia y otras formas de hipoacusia central (p. ej., diferencia entre «bass» y «bad»). También en la transmisión telefónica y de radio, los sonidos silbantes son especialmente pretenciosos. La amplitud de voz (tono de base; v. C) asciende, *al hablar,* aproximadamente a una octava, y cantando, a unas dos octavas (en los cantantes, sobre tres octavas).

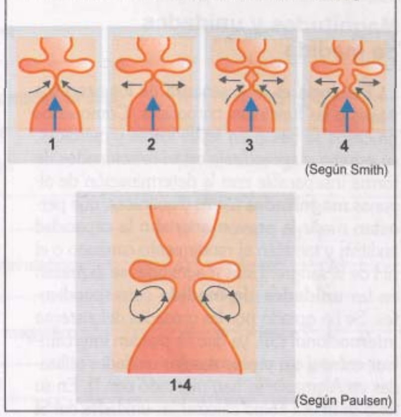
Las **escalas** normales se basan en Ia duplicación de Ia frecuencia, Ia **octava.** En las voces bien temperadas, Ia octava se divide en 12 semitonos, cuyas frecuencias se desvían cada vez sobre el factor 1,0595 ('$^2$^).

Lenguaje (v. 336). A la comunicación hablada corresponden a) la elaboración de lo oído (v. 368), b) la producción central del lenguaje y c) la motricidad ejecutora del lenguaje. La comprensión del lenguaje se localiza en la zona 22 de la corteza (v. 311, D), de la región de *Wernicke.* Las lesiones en esta zona originan una *afasia sensitiva.* Los pacientes hablan fluido, pero a menudo de forma incomprensible, pero no lo notan debido a la alteración de la comprensión del lenguaje. Las frases complicadas o leídas tampoco las entienden. La producción *del lenguaje se realiza* en las áreas 44 y 45 de la corteza, la región de Broca (v. 311, D). Es el centro primario del lenguaje en la corteza motosensorial (v. antes) superior. En las lesiones del área de Broca (y también de la circunvolución angular) se altera la producción del lenguaje *(afasia motora).* Los pacientes no pueden hablar o lo hacen de forma telegráfica. Existe una tercera variante en la que no se pueden recordar las palabras *(afasia amnésica).* Las lesiones que afectan a la ejecución de la motricidad (vías corticobulbares, cerebelo) originan trastornos *del lenguaje.*

**A. Laringe (sección)**



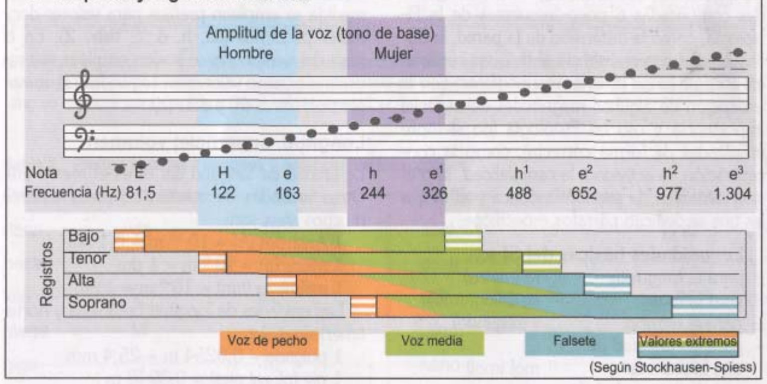
**B. Movimientos de las cuerdas vocales**



(Según Smith)

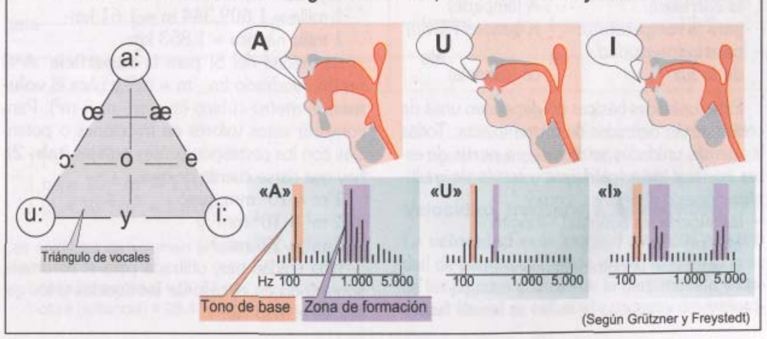
(Según Paulsen)

**C. Amplitud y registros de la voz**



(Según Stockhausen-Spiess)

**D. Formación de las vocales: triángulo de vocales, forma de la boca y zona de formación**



(Según Grützner y Freystedt)

# Apéndice

## Magnitudes y unidades de medida

La Fisiología *es* la enseñanza de los procesos vitales y las funciones corporales. Como estos procesos se basan en leyes físicas y químicas, su estudio y aprendizaje están relacionados de forma inseparable con la determinación de algunas magnitudes físicas y químicas, que permiten medir la presión arterial o la capacidad auditiva y también el rendimiento cardíaco o el pH de la sangre. Estas magnitudes se expresan en las unidades de medida correspondientes. Se ha optado por las unidades del sistema internacional *(S¡),* ya que se pueden intercambiar entre sí sin problemas (las unidades utilizadas en Alemania se han marcado con *). En su caso se indica cómo calcular las unidades del SI a partir de las unidades antiguas. Las magnitudes complicadas o poco frecuentes de la Fisiología, como la distensión de la pared, la distensibilidad o la resistencia al flujo, se explican en el capítulo del libro correspondiente, con la excepción de algunas magnitudes de especial importancia y uso en Fisiología (no siempre empleadas de forma correcta), como la concentración, la actividad, la osmolalidad, la presión osmótica, la presión oncótica y el pH, a las que se dedican párrafos específicos.

Las unidades **básicas** del **SI** son:

| | |
|---|---|
| - para la longitud.· | m (metro) |
| - para la masa.· | kg (kilogramo) |
| - para el *tiempo:* | s (segundo) |
| - para la cantidad de una sustancia.· | mol (mol) |
| - para la intensidad de Ia *corriente:* | A (amperio) |
| - para la *temperatura:* | K (grados Kelvin) |
| - para la intensidad de Ia *luz:* | cd (candela) |

Estas unidades básicas no dependen unas de otras y están definidas de forma exacta. Todas las demás unidades se deducen α partir de *es*ías básicas, principalmente a través de multiplicaciones o divisiones, como:

- las superficies (longitud · longitud): (m · m) = m$^{2}$
- la velocidad (longitud/tiempo): m · s"$^{1}$

Cuando la unidad resultante sea muy complicada, se la adjudica un nombre nuevo con su propio símbolo, por ejemplo la potencia es m · kg · s-$^{2}$ = N (tab. 1).

### **Fracciones y potencias de las unidades de** medida

Como resulta poco sencillo y comprensible escribir 10.000 g o 0,00001 g, se suelen emplear *prefijos* delante de la unidad, que corresponden a *fracciones o potencias decimales* (habitualmente por 1.000 unidades). En los casos anteriores hablaríamos de 10 kg (kilogramos) o 10 µg (microgramos). Los prefijos y sus factores y símbolos correspondientes se recogen en la tabla 2. Se emplean no sólo para las unidades básicas, sino también para las derivadas de las mismas (tab. I), de forma que 10$^{3}$ Pa son 1 kPa. Para algunas unidades de medida se emplean prefijos para valores decimales pequeños (da, h, d, c; tab. 2). En el caso del tiempo no se suelen emplear valores decimales, sino valores en segundos *(s), minutos (m), horas (h)* y días *(d).*

### Longitud, **superficie,** volumen

La unidad de longitud del SI es el metro (m). Otras unidades de medida utilizadas durante muchos años son:

1 Ánstróm (A) = 10'$^{10}$ m = 0,1 nm
1 miera (µ) = 10~$^{6}$ m = 1 μπι
1 milimicra (μτη) = 10~$^{9}$ m = 1 nm

Las unidades de longitud británicas y norteamericanas son:

1 pulgada = 0,0254 m = 25,4 mm
1 pie (plural pies) = 0,3048 m
1 yarda = 0,9144 m
1 milla = 1.609,344 m = 1,61 km
1 milla náutica = 1,853 km

La unidad del SI para la superficie es el metro cuadrado **(m · m =** m$^{2}$) **y** para el **volumen el** metro cúbico (m · m · **m = m$^{3}$).** Para convertir estos valores en fracciones o potencias con los correspondientes prefijos (tab. 2), hay que darse cuenta de que:

Im = 10$^{3}$ mm, pero
1 m$^{2}$ = 10$^{6}$ mm$^{2}$ y
1 m$^{3}$ = 10$^{9}$ mm$^{3}$

Una unidad muy utilizada para el *volumen,* sobre todo en el caso de los líquidos y los gases, es el litro* (I):

**Tabla 1** Algunas de las unidades del SI derivadas de las unidades básicas del SI m, kg, s y A

| | | | |
|---|---|---|---|
| C | coulombio | carga eléctrica | s · A |
| F | *faradio* | *capacidad eléctrica* | C · V$^{-1}$ = m$^{-2}$ · kg$^{-1}$ · s$^{4}$ · A$^{2}$ |
| Hz | herzio | frecuencia | s$^{-1}$ |
| J | julio | trabajo, energía, cantidad de calor | N · m = m$^{2}$ · kg · s$^{-2}$ |
| lm | lumen | corriente eléctrica | cd · sr |
| lx | lux | intensidad de la luz | lm · m$^{-2}$ = cd · sr · m$^{-2}$ |
| N | newton | potencia | m · kg · s$^{-2}$ |
| Pa | pascal | presión | N · m$^{-2}$ = m$^{-1}$ · kg · s$^{-2}$ |
| S | siemens | valor de conducción eléctrica | Ω$^{-1}$ = m$^{-2}$ · kg$^{-1}$ · s$^{3}$ · A$^{2}$ |
| sr | estereoradian | ángulo espacial* | 1 (m$^{2}$ · m$^{-2}$) |
| T | tesla | densidad de flujo magnético | Wb · m$^{-2}$ = kg · s$^{-2}$ · A$^{-1}$ |
| V | voltio | tensión eléctrica | W · A$^{-1}$ = m$^{2}$ · kg · s$^{-3}$ · A$^{-1}$ |
| W | vatios | rendimiento | J · s$^{-1}$ = m$^{2}$ · kg · s$^{-3}$ |
| *Wb* | *weber* | *flujo magnético* | V · s = m$^{2}$ · kg · s$^{-2}$ · A$^{-1}$ |
| Ω | ohmio | resistencia eléctrica | V · A$^{-1}$ = m$^{2}$ · kg · s$^{-3}$ · A$^{-2}$ |

*El ángulo espacial de un cono se define como el cociente entre el plano de corte (S) sobre la superficie del cono (con punto medio en su punta) y el cuadrado de su radio (r$^{2}$). La unidad del SI sr corresponde al ángulo espacial para r = 1 m y S = 1 m$^{2}$, es decir, 1 sr = 1 m$^{2}$ · m$^{-2}$.

**Tabla 2** Prefijos para las fracciones y potencias de las unidades

| Prefijo | Símbolo | Factor | Prefijo | Símbolo | Factor |
|---|---|---|---|---|---|
| deca | da | 10$^{1}$ | deci | d | 10$^{-1}$ |
| hecto | h | 10$^{2}$ | centi | c | 10$^{-2}$ |
| kilo | k | 10$^{3}$ | mili | m | 10$^{-3}$ |
| mega | M | 10$^{6}$ | micro | µ | 10$^{-6}$ |
| giga | G | 10$^{9}$ | nano | n | 10$^{-9}$ |
| tera | T | 10$^{12}$ | pico | p | 10$^{-12}$ |
| peta | P | 10$^{15}$ | femto | f | 10$^{-15}$ |
| exa | E | 10$^{18}$ | ato | a | 10$^{-18}$ |

11 = 10~$^{3}$ m$^{3}$ = 1 dm$^{3}$
1 mi = IQ-$^{6}$ m$^{3}$ = 1 cm$^{3}$
1 µî = IO-$^{9}$ m$^{3}$ = 1 mm$^{3}$

Las unidades de volumen americanas y británicas són:

1 onza (americana) = 29,57 mi
1 onza (británcia) = 28,41 mi.
1 galón americano = 3,7851
$^{1}$ 9$^{alon}$ británico (imperial) = 4,546 I

### Velocidad, frecuencia, aceleración

La velocidad es la longitud recorrida por unidad de tiempo y se mide en m · s"$^{1}$. En el caso de los líquidos además de la denominada **velocidad** lineal se utiliza el concepto de «velocidad **de volumen»** o «velocidad de flujo», que corresponde al *flujo de volumen por unidad de tiempo* medida en 1 5 "$^{1}$ O m$^{3}$ - s'$^{1}$.

El término **frecuencia** alude a las veces que se produce un fenómeno (latido, movimientos respiratorios, etc.) por unidad de tiempo. Las unidades del Sl son s'$^{1}$, también denominadas herzios **(Hz).** También se emplea con frecuencia la unidad min'$^{1}$. **que** equivale a:

min-$^{1}$ = 1/60 Hz » 0,0167 Hz.

El término aceleración indica los cambios de velocidad por unidad de tiempo y se mide en m - s"$^{1}$ · s"$^{1}$ = m · s~$^{z}$. Una aceleración de valores negativos también se denomina retraso. La velocidad con la que acelera un vehículo y la facilidad para frenarlo se miden ambas en

m · s$^{a}$.

### Potencia, presión

La potencia equivale a la masa por la aceleración (caso especial es el **peso** = potencia del peso = masa por fuerza de la gravedad de la tierra). Dado que la unidad de masa es el kg y la de aceleración m · s~$^{2}$. Ia unidad de potencia será m · kg - s"$^{2}$ = N *(Newton).*

Las unidades de potencia empleadas con anterioridad incluyen: 1 dina = 1O$^{5}$ N = 10 µN 1 pondio = 9,8 · IO"$^{3}$ N = 9.8 mN La presión es la *potencia por unidad de superficie* y su unidad es N · m"$^{2}$ = Pa (pasca/). Otras unidades de presión (mm Hg* se utiliza todavía para la presión de los líquidos corporales) se pueden convertir en unidades del SI de la siguiente forma: 1 mm $H_2O$ = 9.8 Pa 1 cm $H_2O$ = 98 Pa

1 mm Hg* = 133,3 Pa = 0,1333 kPa 1
torr = 133.3 Pa = 0.1333 kPa 1
atmósfera técnica (at) = 98,067 kPa 1
atmósfera física (arm) = 101.324 kPa 1
dina-cm-$^{2}$ = 0.1 Pa 1 bar = 100 kPa

### Trabajo, energía, cantidad **de calor**

El trabajo es la potencia por Ia distancia y su unidad es N · m = J (julio/ La energía **y Ia** cantidad de **calor** también se miden en julios, igual que la relación presión · *volumen* ((N · m^$^{2}$] · m$^{3}$): presión-volumen-trabajo.

Otras unidades para el trabajo, la cantidad de calor y la energía se pueden convertir en julios de la siguiente forma:

1 erg= 10-'J = 0.1 MJ
leal «4,185 J
1 tea «4.185 J = 4,185 kJ
1 Ws = 1 J
1 kWh = 3.6 · 10$^{6}$ J = 3,6 MJ

El rendimiento es el trabajo por unidad de *tiempo.* Su unidad son los J · s^$^{1}$ = W (ratios). La *corriente calórica* también se mide en W. Otras unidades del rendimiento se pueden calcular de la siguiente forma:

1 erg · s-$^{1}$ = 10-$^{7}$ W = 0,1 µ\v
1 cal · Ir$^{1}$ = 1.163 · IQ-$^{3}$ W = 1.163 mW
1 PS = 735,5 W = 0.7355 kW

### **Masa,** cantidad de **una** sustancia, concentración

La **masa** se mide en la unidad básica kilogramo (kg), de forma que se expresa (salvo excepciones) con el prefijo «kilo» (en lugar de Mg se habla de toneladas*, t). La masa se suele medir a través de la atracción que le ejerce la tierra (peso), cuya medida se expresa en unidades de masa (g, kg).

La masa de una molécula o átomo **(masa molecular o** atómica) se suele expresar en Dalton (Da) (no es una unidad del Sl). de forma que 1 Da = 1/12 de la masa de un átomo de $C^{12}$ = 1 kg/(6,022 10$^{23}$):

1 Da = 1,66 · 10-$^{27}$ kg
1.000Da= IkDa

La **masa molecular** relativa $\mathbf{M_r}$ (antes denominada «peso molecular») se corresponde a la *relación* entre la masa molecular correspondiente y 1/12 de la masa de un átomo de $C^{12}$. Al ser una medida relativa carece de unidades.

Las unidades de masa americanas y británicas se calculan:

peso *Avoirdupois:*
1 onza (oz.) = 28,35 g
1 libra (Ib.) = 453.6 g
peso de *farmacia:*
1 onza = 31,1 g
1 libra = **373,2 g**

Una magnitud empleada para la masa es la cantidad de sustancia, que se expresa en moles (símbolo mol). Un mol de una sustancia se compone de tantos fragmentos (átomos. moléculas, iones) como quepan en 12 **g** del **núclido** $C^{12}$. a saber 6.022 **-** 10$^{23}$ fragmentos. Para **calcular la** cantidad de sustancia **en la masa** se sabe que 1 mol es la masa de sustancia (en g) que corresponde con la masa molecular, iónica o atómica relativa de la misma, es decir, cuántas veces supera la masa del átomo, molécula o ion 1/12 parte de la del átomo de $C^{12}$. *Ejemplos:*

- masa molecular relativa de $H_2O$: 18
  1 mol de $H_2O$ = 18 g de $H_2O$
- masa atómica relativa de Na: 23
  1 mol de iones $Na^+$ = 23 g de iones $Na^+$
- masa molecular relativa de $CaCl_2$:
  (40+ 2)-35,5) =111
  1 mol de $CaCl_2$ = IlIg de $CaCl_2$
  (1 mol de $CaCl_2$ contiene 2 moles de iones Ch y 1 mol de iones $Ca^{2+}$)

Sl se dividen los moles por Ia *valencia* del ion correspondiente, se obtiene Ia masa *equivalente* que se mide en *val* (Inglés, eq; ninguna de las dos son unidades del Sl). En los Iones monovalentes el mol equivale a Ia val.

1 val de $Na^+$= 1 mol de Na*
cuando los iones son dlvalentes (como Ca$^{2}$*):
1 val de Ca$^{2}$* = $V_2$ mol de Ca$^{2}$* o
1 mol de Ca$^{2}$* = 2 val de Ca$^{2}$*
Otra medida dependiente del mol es el osmol *(osm).*

### Magnitudes eléctricas

El desplazamiento de las partículas con carga eléctrica negativa (electrones de carga negativa) por un hilo conductor se denomina corriente eléctrica y la relación entre el número de partículas/tiempo que se desplazan se denomina intensidad de Ia corriente. Su unidad es el *amperio* (A). También se denomina *corriente iónica* y se mide en amperios el desplazamiento de iones ($Na^+$, Ch) a través de la membrana celular. La corriente eléctrica sólo se produce cuando exista una diferencia de potencial eléctrico, también denominada tensión o potencial, que se pueden producir con una dinamo o batería. En el organismo esta tensión se produce principalmente por el transporte iónico (v. 32). La unidad de potencial eléctrico es el *voltio* (V: tab. 1)

La cantidad de corriente que circula para un voltaje determinado depende de la resistencia eléctrica *(ley de Ohm-,* tensión = corriente · resistencia) y se mide en ohmios (Ω: tab. I). La inversa (!/resistencia) es el **valor** die conducción eléctrica medida en Siemens **(S = Ω"$^{1}$**). En la membrana, la resistencia depende de su superficie (Ω **·** m~$^{2}$). La inversa de **la** conducción eléctrica es la conductividad iónica (Ω'$^{1}$ **· m$^{2}$ = S - m$^{2}$)** (v. 32)

El trabajo **o energía** eléctrica se mide en julios **(J)** o uatios por segundo (Ws). como todos los tipos de trabajo, **y** el rendimiento eléctrico, como todos, en uatios (W).

La capacidad eléctrica de un condensador o. en fisiología, de la membrana celular es la relación entre la carga (C) y el voltaje (V), que se mide en *faradios* (F; tab. I).

En Ia **corriente continua** el flujo siempre se dirige en Ia misma dirección, mientras que en Ia **corriente** alterna cambia, denominándose *frecuencia* (Hz) al número de veces que Io hace por unidad de tiempo. La frecuencia de Ia red de luz normal es 50 Hz.

### Temperatura

La unidad del SI para la temperatura es el Keíuin (K) y O K (punto cero *absoluto) representa* la temperatura más baja posible. A partir de la escala Kelvin se puede deducir la escala Celsius con su unidad grado *Celsius* ($^{0}$C), de forma que:

Temperatura en $^{0}$C =
temperatura en K - 273,15

Los americanos expresan Ia temperatura en *grados Fahrenheit (°F),* que se convierten en $^{0}$C:

Temperatura *en* $^{0}$F = (9/5 · temperatura en $^{0}$C) + 32 o, al revés:

Temperatura en $^{0}$C = 5/9 (temperatura en T - 32).

Algunas temperaturas importantes:

| | K | °C | $^{0}$F |
|---|---|---|---|
| Punto congel. agua | 273 | O | +32 |
| Temperatura ambiente | 293 bis<br>298 | +20 bis<br>+25 | +68 bis<br>+77 |
| Temperatura corporal | 310 | +37 | +98,6 |
| Fiebre | 311 bis<br>315 | +38 bis<br>+42 | +100 bis<br>+108 |
| Punto de ebullición del agua (nivel del mar) | 373 | +100 | +212 |

### **Concentración, fracción y** actividad

La magnitud concentración, **muy** utilizada en Fisiología **y** Medicina, puede tener varias acepciones:

- la *concentración de masa,* es decir, la masa de una sustancia por unidad de volumen (g/1 = kg/rn$^3$),
- la *concentración de una sustancia,* o concentración molar, es decir, la cantidad de sustancia por unidad de volumen de *solución* (mol/1),
- la concentración mola/, es decir, la cantidad de sustancia por masa de *disolvente* (molAg de $H_2O$).

El término «concentración fraccionada» alude a:

- un cociente entre dos masas, es decir, una parte de una masa por la masa conjunta *(3/5),*
- un *cociente entre dos cantidades* (mol/mol) o
- un *cociente entre dos volúmenes,* es decir, una parte de un volumen por el volumen total (1/1).

Las tres últimas magnitudes son relativas y carecen de unidades, por lo que se les denomina fracciones (no se debe emplear el término «concentración fraccionada»). El cociente entre dos volúmenes (fracción, F) se emplea sobre todo en Fisiología respiratoria.

La unidad del SI para la concentración **de masa** es g/1 (kg/m$^3$, mg/1, etc.) **y** se puede calcular la equivalencia entre las unidades **más** empleadas:

1 g/100 ml = IO g/1
1 g% = 10 g/1
1% (w/v) = 10 g/1
1 g ‰ = 1 g/1
1 mg% = 10 mg/1
1 mg/100 ml = IO mg/1
1 µg% = 10 ug/l
1 *f/o* = 10 (ig/1

La unidad del SI para la concentración de una sustancia es mol/1 (o mol/m$^3$, mmol/1, etc.). Cálculos:

1 M (molar) = 1 mol/1
1 N (normal) = (I/valencia) · mol/1
1 mM (mmolar) = 1 mmol/1
1 val/1 (eq/1) = (1/valencia) · mol/1

En las soluciones muy diluidas se distinguen las concentraciones molar y molal porque la igualdad entre 11 de agua y 1 kg de agua sólo se cumple para una determinada temperatura (4 $^0$C). Sin embargo, las soluciones corporales no son diluidas y en ellas el volumen de la sustancia disuelta contribuye de forma significativa al volumen conjunto de la solución. En 1 1 de plasma sólo 0,93 1 corresponden a agua y los restantes 70 ml son proteínas y sales, por lo que la molaridad se diferencia de la molali-dad en el 7%. En los líquidos intracelulares esta diferencia puede llegar al 30%. Aunque la molaridad se mide con frecuencia a nivel volumétrico, la magnitud con verdadera importancia para las reacciones químicas, biofísicas y biológicas es la molalidad.

Las fracciones (cociente de masa, *cociente de volúmenes y cociente de cantidad)* se miden en g/g, 1/1 y mol/mol, es decir, la «unidad» 1 (o IO"$^3$, 1O$^{-6}$, etc.). Sin embargo, hay que especificar la unidad correspondiente sin abreviarla (g/g, etc.) para saber de qué magnitud se habla. Las fracciones %, ‰, ppm (partes por millón) y ppb (partes por mil millones = 10$^9$) se utilizan para todos los tipos de fracciones.

Cálculos: 1% =
0,01 1 ‰ = 1 ·
10-$^3$ 1 vol% =
0,01 1/1 1 ppm =
1 · IO"$^6$ 1 ppb =
1 · IO'$^9$

Una medida termodinámica de Ia concentración fisicoquímica *eficaz es* Ia **actividad (a).** En Fisiología se suele emplear para los iones, porque los electrodos sensibles a los iones utilizados (electrodos para H*, Na*, K*, Q-, Ca$^2$*) miden Ia actividad, pero no Ia molalidad y ambas magnitudes son iguales, siempre que Ia **potencia iónica** conjunta (µ) sea muy pequeña, por ejemplo en una concentración ideal. El valor de µ depende de las cargas y las concentraciones de todos los iones presentes en Ia solución.

$$\mu_s\ 0{,}5\,(Z_1^2 - C_1 + Z_2^2 - C_2 \qquad - C_1) \qquad [13.1]$$

donde z¡ representa Ia carga del ion, c¡ su concentración molal y 1 ,2 ..... ¡los distintos tipos de iones en Ia solución. En los líquidos corporales con gran contenido iónico las partículas disueltas se contrarrestan entre ellas, de forma que Ia actividad a siempre es menor que Ia concentración molal c. La actividad se calcula como: a = f · c, donde f = **coeficiente de actividad.** Para una potencia iónica de 0,1, correspondiente a una solución con 100 mmol de NaCI/kg de $H_2O$, el f del Na* es 0,76, de forma que Ia actividad biofísica que influye en las vias es 1/4 menor que Ia molalidad.

En el caso de los electrólitos débiles, que no se disocian por completo, la molalidad y la actividad dependen de los iones libres y también del grado de disociación en la solución correspondiente.

### **Osmolalidad, presión** osmótica **y** oncótica

Una magnitud dependiente de la molaridad es la osmolaridad (Osm/m), que corresponde a la concentración de todas /as sustancias con *actividad osmótica* en una solución, independientemente del tipo de sustancia y de la mezcla en que se encuentren. Esta magnitud tiene menos sentido sin el volumen global de la solución y tanto su determinación mediante el osmómetro como su utilidad biofísica dependen de la concentración de la *solución solvente.* Por esta razón (y como el volumen depende de la temperatura) tiene más sentido emplear la osmolalidad (OsmAg $H_2O$).

La osmolalidad ideal se deduce a partir de la molalidad de las sustancias. Si se disuelve 1 mmol (= 180 mg) de glucosa en 1 kg de agua (1 1 a 4$^0$C), la molalidad alcanza 1 mmolAg de $H_2O$ y la osmolalidad ideal 1 mOsmAg de $H_2O$. Este valor se modifica cuando se disuelve un electrólito como el NaCl, porque se disocia en NaCl ^ Na$^+$ + Cl", ambos iones con actividad osmótica. Cuando se disuelve una sustancia que se disocia en 1 kg de agua, la osmolalidad ideal equivaldrá a la molalidad por el número del producto de disociación: para 1 mmol Na$^+$Ag de $H_2O$ sería 2 mOsmAg $H_2O$. Los electrólitos débiles se disocian sólo de forma parcial, a diferencia del NaCl, y en este caso también hay que tener en consideración el grado de disociación.

Estos cálculos sólo sirven para las soluciones ideales extremadamente diluidas. Como ya se ha descrito al hablar de la actividad, los líquidos corporales no son soluciones ideales **(reales),** por lo que su osmolalidad real es menor que la ideal. Por último, se tiene que multiplicar por el *coeficiente osmótico* g (no es idéntico al coeficiente de actividad) para obtener el valor real, g depende de la concentración y para el NaCl vale 0,926 · 300 = 278 mOsmAg de $H_2O$ suponiendo una osmolalidad ideal de 300 mOsmAg de $H_2O$.

Las soluciones que tienen Ia misma osmolalidad real que el plasma (aprox. 290 mOsmAg de $H_2O$) se denominan ¡soosmoíalís y $^{at}$qi$_{ae}$. lias con una osmolalidad mayor o m¡nor s^ ^$_e$ nominan híper o *hipoosmolares.*

### **Osmolalidad y** tonicidad

Los elementos con actividad osmótica (osrr^$_o$|$_a$. lidad real) producen una presión **osmóty,.^** que se puede calcular con la ecuación **jj$_e$** van't **Hoff:**

$$\pi = R \cdot T \cdot C_{osm} \qquad [1\ 3.2]$$

donde R es la constante general d< los g-$_{ases}$ (8,314 J · K'$^1$ · Osrrf$^1$), T la tempera,$_{tur¡}$ absoluta (K) y $C_{osm}$ la osmolalided real} $_{en}$ Osm · (m$^3$ $H_2O$)-$^1$ = mOsm · (1 $H_2O$)'$^1$. ^i $_{se}$ enfrentan dos soluciones de osmolalidad <y¡f$_e$. rente ($\Delta C_{osm}$) a través de una menibr.$_{ana}$ con permeabilidad selectiva, la AC$_{08}$^ $_{en}$ estado estacionario (equilibrio de flujo) prc¿ci$_u$. ce una diferencia de presión osiflótic^ ^$_\pi$ sobre la membrana cuando su penneabil \¿a¿ para el agua es mayor que para las Partículas disueltas. La selectividad o permeabilidaqj $_{re\_}$ lativa de la membrana para las sustancia^ ,-|¡. sueltas se describe mediante el coeficiente de reflexión σ, cuyo valor oscila enti^-$_e$ j (impermeable) y O (tan permeable como ^$_{ara}$ el agua). (Cuando σ = 1 se habla de $_{una}$ membrana *semipermeable).* Con la β^$_{υ3\_}$ ción 13.2 se puede calcular la dif«$^r$enci% ¿$_e$ presión osmótica Δπ según **vant'Ho^f y** Staverman:

$$An = o\text{-}R\text{-}T\text{-}AC_{osm} \qquad P\text{-}3.3]$$

La ecuación 13.3 muestra que en una solu^,-, con una osmolalidad igual que la del plasm$_a$ |$_a$ presión osmótica alcanzada sobre la $^{merr}$\bra-na en el estado estacionario será igual que la del plasma (el plasma es isotónico), cuando σ = 1, es decir, cuando la membrana sea s^$_{m¡}$. permeable.

El plasma sanguíneo y el citosol de los $_{er¡\_}$ trocitos (y de las demás células *corporales)* $_{son}$ isotónicos (en estado estacionario). Si los eritrocitos se introdujeran en una solución ¿$_e$ urea con una osmolalidad de 290 mOsnyjjg de $H_2O$. no se observaría isotonicidad, a $_{pe\_}$ sar de la isoosmolalidad, porque la urea d¡f$_{un\_}$ diría al interior de los eritrocitos (σ < 1)· de f$_{or\_}$ ma que el interior de los mismos sería hip^rtó. nico y se «arrastraría» el agua (osmosis; v. 24), de forma que primero los eritrocitos se hin$_{cria}$-rían y luego estallarían.

En todos los lugares del organismo en los que existan membranas o estructuras celulares permeables para las sustancias disueltas en agua, como NaCl en el epitelio intestinal o el túbulo contorneado proximal renal, se produce un **gradiente** osmótico, gracias al cual se desplaza el agua. La determinación de este /lujo de agua o uolumen Jv ($m^3 \cdot s^{"1}$) depende de la permeabilidad al agua, la denominada conductiuidad hidráulica k ($m \cdot s^{"1} \cdot Pa^{"1}$), de la superficie ($m^2$) y de la diferencia de presiones, en este caso la diferencia de presión osmótica Δπ (Pa):

Jv = k- F- Animas-$^1$] [13.4]

Como k y F no se pueden estimar de forma separada en las membranas y estructuras celulares, su producto se suele expresar como coeficiente de *ultrafiltración $K_I$* ($m^3 \cdot s^{"1} \cdot Pa^{'1}$) (v. 152).

El transporte de sustancias con acción osmótica también produce un flujo de agua, también con éste se arrastran otras sustancias: transporte por confección (en inglés, *solvent drag:* fuerza del disolvente; v. 24).

Cuando la pared celular es impermeable para determinadas sustancias (σ = 1), no se produce esta fuerza del disolvente, sino que el agua se queda en el lado donde se encuentra dicha sustancia. Si se aplica este principio a los epitelios se comprende que la presencia de sustancias no reabsorbibles en el túbulo renal o la luz intestinal produzca diuresis osmótica (v. 172) o aumento de la cantidad de agua en las heces. Este efecto se parece al de los laxantes salinos (v. 262).

### **Presión** oncótica **(coloidosmótica)**

Como todas las sustancias disueltas en el plasma, las proteínas macromoleculares también determinan una presión osmótica, que se denomina presión oncótica o coloidosmótica. Esta presión de 3,5 kPa (25 mm Hg) resultaría despreciable comparada con la presión osmótica de los elementos plasmáticos de bajo peso molecular para una membrana semipermeable. La presión osmótica tiene importancia en el organismo porque el revestimiento de los vasos sanguíneos, el endotelio, es permeable para los elementos plasmáticos de bajo peso molecular (σ = O), de forma que su presión osmótica sobre el endotelio (ecuación 13.3) se puede considerar casi O. De este modo, sólo la presión oncótica de las proteínas es realmente eficaz, ya que el endotelio casi no es permeable para las mismas. Esta propiedad (σ > O) y el importante contenido en proteínas del plasma en comparación con el intersticio (unos 75 g/1) se oponen a la salida de agua desde el plasma hacia el intersticio bajo control de la presión arterial, propiedad denominada filtración, y en este sentido el endotelio constituye una barrera de volumen eficaz entre el plasma y el intersticio.

Cuando se produce la salida de agua desde la sangre hacia el intersticio (filtración), aumenta la concentración de proteínas plasmáticas y la presión oncótica π (v. 152 y 208), aumento que es mayor que el esperable por la ecuación 13.3 (A) y que se justifica por determinadas propiedades biofísicas de las proteínas plasmáticas. Si el agua regresara de nuevo al torrente sanguíneo, estas alteraciones de la presión oncótica determinarían una presión contraria al flujo de agua.

### Valor de pH, valor de pK, tampon

Se utiliza una unidad especial para la *concentración de hidrogeniones ($H^+$),* el **valor** de **pH.** Según Sórensen el valor del pH es el logaritmo decimal negatiuo de Ia concentración mola! de hidrogeniones expresada en molAg $H_2O$, es decir:

1 molAg $H_2O$ = 10° molAg $H_2O$: pH O
O 1 moiAg $H_2O$ = IQ-$^1$ molAg $H_2O$: pH 1
y así hasta IQ-$^{14}$ molAg $H_2O$: pH 14

Como el valor de pH se suele medir con el electrodo de cristal, en realidad se mide Ia **actividad *de* hidrogeniones,** en cuyo caso:

pH =-log (V [H*])

donde $f_H$ es el coeficiente de actividad. Para los iones del plasma su valor es $f_H$ - 0,8.

Cuando se analicen los cambios en el pH, hay que recordar su naturaleza logarítmica, ya que cuando el pH pasa de 7,4 (40 nmolAg $H_2O$) a 7,7, la actividad de los hidrogeniones disminuye en 20 nmolAg $H_2O$ e igual sucede al revés ya que un cambio de pH de 7,4 a 7,1 produce un aumento de la actividad de unos 40 nmolAg $H_2O$.

Un concepto similar al pH a nivel formal es el **valor de pK.** Se trata del logaritmo decimal negativo de Ia constante de disociación de un ácido* $K_a$ o una base $K_{1}$,:

$pK_a$ = -log $K_3$
$pK_b$ = -log $K_b$

(Para un ácido y su base correspondiente el valor $pK_a$ + pKj, = 14, de forma que ambos valores *se* pueden calcular uno a partir del otro).

Cuando se disocia un ácido débil (AH):

AH ^ A- + $H^+$, [13.5]

según la ley de acción de masas, el producto de la concentración molal (corchetes indican concentración) de los elementos resultantes de la reacción dividido por la concentración de la sustancia no disociada es una constante:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+] \cdot f_H}{[AH]} \qquad [13.6]$$

Si se realiza la transformación logarítmica de esta ecuación y se sustituye el valor de actividad de $[H^+J$, se obtiene:

$$\log K_a = \log \frac{[A^-]}{[AH]} + \log ([H^+] \cdot f_H) \qquad [13.7]$$

o

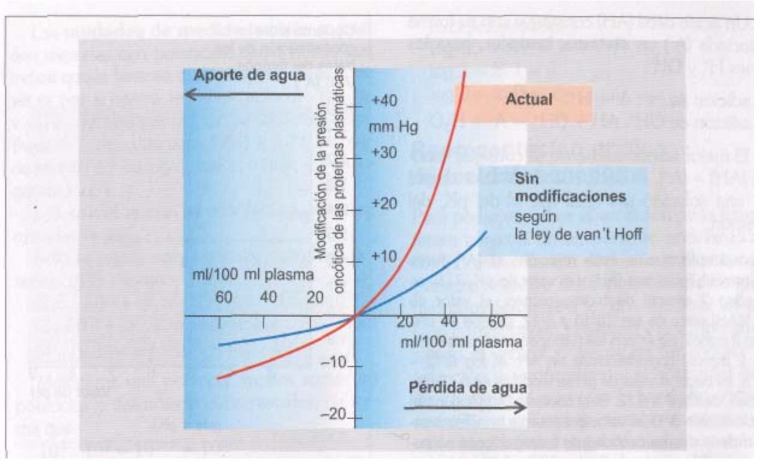
$$-\log ([H^+] \cdot f_H) = -\log K_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \qquad [13.8]$$

o (según las definiciones antes explicadas de pH y $pK_a$):

$$\mathbf{pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}} \qquad [13.9]$$

(Como en este caso [A~] y [AH] no dependen de su actividad, el valor de $pK_a$ de una solución no ideal depende de la concentración.)

La ecuación 13.9 es la forma general de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (v. 138 y ss.), que muestra la relación entre el valor de pH de una solución y las concentraciones entre la forma disociada y no disociada de una sustancia. Si [Al = [AH], la relación entre ambas es 1 y pH = $PK_3$, de forma que log I = O.



**A. Importancia fisiológica *de* Ia desviación *de* Ia** presión **oncótica del plasma según Ia ley *de* van't Hoff.** La pérdida de agua plasmática determina un aumento desproporcionado de la presión oncótica, que se opone a dicha pérdida. Cuando se produce una dilución del plasma por aporte excesivo de agua se produce una disminución desproporcionada de Ia presión oncótica, aunque menos importante. Ambos desplazamientos tratan *tie* mantener constante el volumen de sangre y al tiempo reducir el edema. (Según Landis EM y Pappenheimer JR, *Handbook of Physiology,* sección 2: Circulación, vol. II, American Physiology Society, Washington DC 1963; pág. 975.)

Un ácido débil (AH) constituye con su forma disociada (A") un sistema tampón, para los iones $H^+$ y Ohh

adición *de* $H^+$: A- + $H^+$ -» AH
adición de OH- AH + OH~ -> A- + $H_2O$

El mejor íamponamiento se consigue cuando [AH] = [A*], es decir, cuando el valor de pH de una solución sea igual que el del $PK_3$ del tampón.

Un ejemplo ilustra esta relación: si [A~] fuera 10 mmol/l, igual que [AH] y el valor de $pK_a$ 7. Si se añaden 2 mmol/l de hidrogeniones, el valor de [A-]/[AH] pasa de ser 10/10 a 8/12, porque se unirían 2 mmol/l de A~ con los hidrogeniones presentes en 2 mmol/l convirtiéndose en AH; el log 8/12 = 0,18, es decir, el valor de pH se modifica en 0,18 unidades, desde 7 a 6,82. Si el cociente [A-]/[AH] inicial hubiera sido 3/17 el valor del pH tras Ia administración de Ia misma cantidad de hidrogeniones se hubiera modificado desde 7 + log 3/17 = 6,25 iniciales a 7 + log 1/19 = 5,7, es decir, 0,55 unidades de pH.

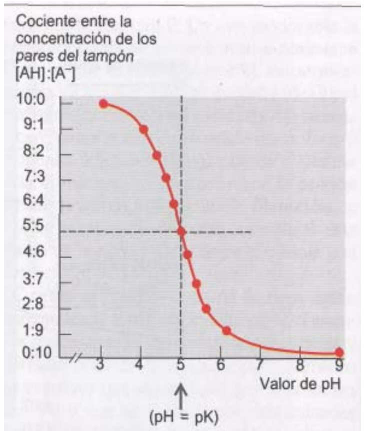
La titulación de una solución tampón con hidrogeniones o iones OH~ se representa gráficamente mediante una curtía de tamponamiento (B). La parte más empinada de la misma corresponde a la zona de tamponamiento óptimo, en cuyo centro (el punto *de inversión* de la curva) se encuentra el valor de $pK_a$. Las moléculas que captan o eliminan más hidrogeniones tienen más valor de $pK_a$ y una zona de tamponamiento óptimo más amplia. El ácido fosfórico ($H_3PO_4$) puede perder 3 hidrogeniones, resultando $H_2PO_4'$, $HPO_4^{2'}$ y $PO_4^{3}$". El par tampón esencial para el organismo es $HPO_4^{2}YH_2PO_4'$ con un $pK_a$ de 6 8 (v. 174 y s.).

La pendiente absoluta d[A~]/d(pH) de una curva de tamponamiento (representación del pH frente a [A']) es una medida de la capacidad de tamponamiento (mol · H · [ΔρH]^; v. 138).

## Potencias y logaritmos

Los números mucho mayores o menores que 1 son difíciles de escribir y poco gráficos, por lo que se expresan en las denominadas potencias de diez, que se calculan:

$100 = 10\text{-}10 \qquad = 10^2$
$1.000 = 10\text{-}10\text{-}10 \qquad = 10^3$
$10.000 = 10 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 10 = 10$"



B. Curva de tamponamiento. Representación gráfica de Ia concentración de ácido y base tampón [AH]/[A~] en función del valor de pH. Los valores numéricos se corresponden a los pares de lampones ácido acético/acetato ($pK_a$ = 4,7). La capacidad de tamponamiento de un tampón es óptima cuando el pH de Ia solución equivale al valor de $pK_a$ del mismo, es decir, cuando [AH] = [A~] (línea discontinua).

El exponente de estos números indica el número *de veces que se repite el 10.* Cuando el número no sea una potencia exacta de 10 (como 34.500), se divide por la potencia de diez más próxima (10.000) y el resultado (3,45) se expresa multiplicado por la potencia obtenida: $3,45 \cdot 10^4$.

Según lo expuesto antes el 10 podría expresarse como $10^1$. También se emplea este sistema para escribir los números pequeños:

$1 = 10:10 \qquad = 10°$
$0,1 = 10:10:10 \qquad = 10\text{-}^{1}$
$0,01 = 10:10:10:10 = IO"^{2}$

De la misma forma 0,04 se puede expresar $4 \cdot 0,01 = 4 \cdot 10\text{-}^{2}$.

Adueríencío: cuando los números son menores de 1 la potencia negativa indica en *qué posición después de la coma se encuentra* e/1. Por eso, $0,00I = IO\text{-}^{3}$.

Cuando los números son mayores de 10 la potencia indica *Ia posición después de Ia coma del 1,* de forma que $1.124,5 = 1,1245 \cdot 10^3$.

Las unidades de medida también se pueden expresar con potencias, como $m^3$, lo que indica que la base se multiplica ese número de veces por sí misma (en el ejemplo m · m · m; v. 372). También se utilizan las unidades negativas, de forma que para 1/10 = 1(H, se puede escribir $s"^{1}$ en lugar de 1/s o mol · H en lugar de mol/1.

Los **cálculos** con potencias siguen determinadas reglas:
Sólo se puede sumar y restar cuando la potencia *es Ia misma,* es decir: $(2,5 \cdot 10^2) + (1,5 \cdot 10^2) = 4 \cdot 10^2$, pero $(2 \cdot 10^3) + (3 \cdot 10^2)$ se tiene que convertir en $(2 \cdot 10^3) + (0,3 \cdot 10^3) = 2,3 \cdot 10^3$

Multiplicar una potencia implica sumar las potencias y dividirlas implica restarlas, de forma que:

$10^2 \cdot 10^3 = 1O^{2+3} = 10^5$
$10^4 : 10^2 = IO^{4"2} = 10^2$
$10^2 : 10^4 = IO^{2"4} = IO^{'2}$

Los números que acompañan a las potencias se manejan de forma habitual:

$$(3 \cdot 10^2) \cdot (2 \cdot 10^3) = 2 \cdot 3 \cdot 1O^{2+3} = 6 \cdot 10^6$$

También se pueden efectuar cálculos sólo con los *exponentes,* en cuyo caso se habla de **cálculos** logarítmicos. Cuando se expresa un número (100) como potencia de 10 (en este caso $10^2$) **se** puede calcular su logaritmo decimal (en este caso 2), que se expresa como **log 100** o **Ig** 100). Estos logaritmos se emplean en Fisiología para definir el valor de pH o en la escala de decibelios para la presión del sonido (v. 363).

Cuando se utiliza el logaritmo natural (In) el exponente de base es *e:*
*e* = 2,71828...,
como log χ = In x/lnlO y In 10 = 2,302585..., se puede *realizar Ia conversión del In en log* y al contrario de la siguiente forma:
log χ = In x/2,3
In χ = 2,3 · log x

Para realizar **cálculos con** logaritmos hay que recordar que las multiplicaciones se convierten en sumas **y** las potencias en multiplicaciones:
log a · b = log a + log b
log (a/b) = log a - log b
log a"  = **η** · log a
**log** Va  =(loga)/n

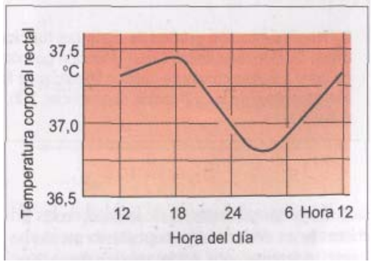
Excepciones son: log 10 = In ***e*** **=** 1 log 1 = **In** 1 **= O** log **0** = In **0** = ±°°

## Representación gráfica de los datos medidos

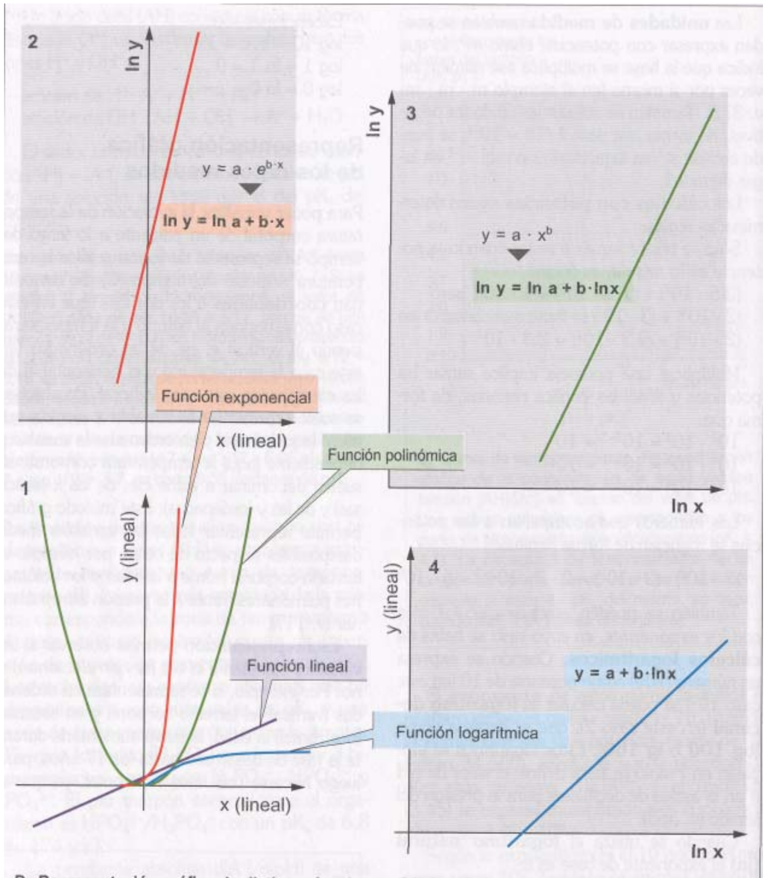
Para poder visualizar la evolución de la temperatura corporal de un paciente a lo largo del tiempo se representa de forma gráfica la temperatura respecto del tiempo (C). Se denominan coordenadas a los dos ejes, que en este caso corresponden al tiempo **y** la temperatura, siendo el vertical el eje de las ordenadas (en este caso la temperatura) **y** el horizontal el de las abscisas (en este caso la hora). En abscisas se suele representar la variable **χ** elegida primero (aquí la hora) **y** en ordenadas la variable **y** dependiente (aquí la temperatura corporal); se suelen denominar a estos ejes de las **χ** (abscisas) **y** de las **y** (ordenadas). Este método gráfico permite representar todas **las** variables medidas posibles respecto de otras, por ejemplo el tamaño corporal frente **a** la edad o los volúmenes pulmonares frente a la presión intrapulmonar (v. 117).

Esta representación permite observar si las variables cambian a la vez (se correlacionan] o no. Por ejemplo, si se representara en ordenadas (vertical) el tamaño corporal **y** en abscisas (horizontal) **la** edad, la curva aumentaría durante la fase de desarrollo hasta los 17 años, para luego hacerse una línea horizontal, ya que el

C. Ejemplo de Ia representación gráfica de



un sistema de coordenadas, en este caso Ia temperatura corporal rectal en reposo en función de Ia hora del día.



**D. Representación gráfica de distintas funciones. D1)** función lineal (morado), función exponencial (rojo), función logarítmica (azul) y función polinómica (verde) y su conversión lineal en el eje de las x y de las y. Las tres curvas se pueden linealizar de forma gráfica, cuando se realiza la transformación logarítmica del eje de las y (función exponencial; **D2**), de las x (función logarítmica; **D4**) o de ambos (polinómica; **D3**).

tamaño corporal depende de la edad en las primeras fases de la vida para posteriormente hacerse independiente de la misma (linea horizontal). Un estudio de correlación no mostraría ninguna relación causa/. Por ejemplo, en Abacia se observa una correlación entre la reducción de los partos durante un período de-

tos en forma de potencia o *logaritmo,* escribiendo 10°, IO$^1$, IO$^2$, $10^3$, etc., en lugar de 1, 10, 100, 1.000, etc., o sus logaritmos O, 1, 2, 3, etc. Este sistema facilita la representación de valores más próximos sin necesidad de prolongar los ejes (v. un ejemplo en la curva de audición, pág. 363, B).

Una correlación puede ser *lineal* **(Dl,** línea morada) y se cumplirá la **ecuación** de **la** recta:

$$y = a \cdot \chi + b$$

donde a es la *pendiente* de la recta y b el punto de corte de la recta con el eje de las y c = punto *de corte,* cuando $\chi = O$).

Muchas correlaciones no son lineales, pero resulta posible linealizar las funciones más sencillas mediante la transformación logarítmica de las variables χ y/o y, lo que exige la extrapolación de los valores fuera de la zona de medida o a elaborar una curva de contraste con sólo dos puntos (v. 147, C). También se puede calcular la correlación «media» de los valores de los pared x-y: recta de *regresión.*

Una **función** exponencial **(Dl,** curva roja):

$$y = a \cdot e^{b\ x}$$

se puede linealizar calculando el In y en el eje de las y (D2):

$$\text{In}\ y = \text{In}\ a + b \cdot x,$$

donde b es la pendiente y In a = punto de corte con el eje.

Una función logarítmica (Dl, curva azul)

$$y = a + b \cdot \text{In}\ x$$

se puede linealizar calculando el In x en el eje de las x (D4), de forma que b es la pendiente y a el punto de corte en el eje.

Una función polinómica (Dl, curva verde)

$$y = a \cdot x^b$$

se puede linealizar a nivel gráfico representando In x y In y en los ejes de coordenadas (D3), de forma que:

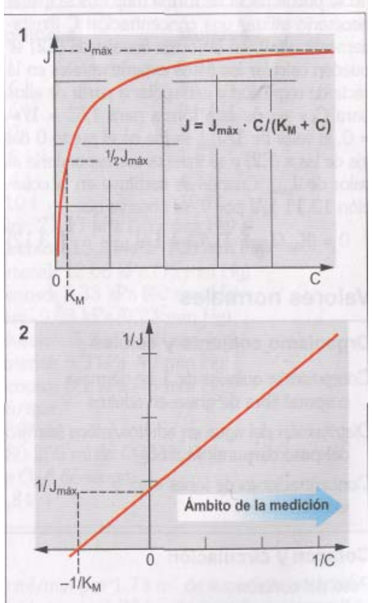
$$\text{In}\ y = \text{In}\ a + b \cdot \text{In}\ x,$$

donde b es la pendiente y In a es el punto de corte con el eje.

Cabe destacar que cuando se usan logaritmos en las coordenadas el valor O para las χ o las y no existe ya, porque In O = ·». Sin embargo, se sigue hablando del punto de corte para In a, cuando las abscisas expresadas en logaritmos (D3,4) se cortan con las ordenadas para In x = O, es decir, x = 1.

En lugar de representar In χ o In y en los ejes de las χ o las y, se pueden emplear los valores *lineales* de x y/o y sobre un papel logarítmico, en el que las ordenadas o las abscisas (papel «semilogaritmico») o las dos coordenadas (papel «con logaritmo doble») están representadas en escala logarítmica. En estos casos ya no se habla del punto de corte con los ejes, porque ese valor depende de dónde se cortan los ejes de las x y las y, ya que son posibles todos los valores de x > O.

Otras funciones no lineales también se pueden linealizar de forma gráfica empleando los ejes de coordenadas adecuados, como la ecuación de Michaelis-Menten (El), que representa multitud de reacciones enzimáticas y mecanis-



**E. Dos posibles representaciones gráficas de la ley de Michaelis-Menten.** Se representa como curva (C frente a J; **E1**) y en forma lineal (1/J frente a 1/C; **E2**). En esta última forma se pueden calcular los valores de $J_{máx}$ y $K_M$ mediante extrapolación (v. texto).

mos de transporte mediados por transportador (v. 28):

$$J = J_{máx} \cdot \frac{C}{K_M + C} \qquad [13.10]$$

donde J = velocidad de transporte real (en mol · $m^{-2} \cdot s^{-1}$), $J_{máx}$ es la velocidad de transporte máxima, C es la concentración real de la sustancia que se transporta (mol · $m^{-3}$) y $K_M$ la concentración (de semisaturación) para 1/2 de $J_{máx}$.

Una de las tres formas de linealización gráfica más empleadas de la ecuación de Michaelis-Menten, *según Lineweaver-Burk*, dice:

$$1/J = (K_M/J_{máx}) \cdot (1/C) + 1/J_{máx} \qquad [13.11]$$

en la que se representa 1/J en el eje de las y y 1/C en el de las x, obteniendo una recta (**E2**). Mientras que cuando se representa J frente a C (**E1**) la determinación experimental de $J_{máx}$ no se puede hacer de forma muy exacta (¡sería necesario utilizar una concentración C ilimitadamente alta!), en la forma linealizada (**E2**) se pueden calcular los datos experimentales en la recta de regresión y extrapolar a partir de ellos para C = ∞; de esta forma para 1/C = 1/∞ = 0, el valor de $1/J_{máx}$ se lee en el punto 0 del eje de las x (**E2**) y su inversa correspondería al valor de $J_{máx}$. Cuando se sustituye en la ecuación 13.11 1/J por 0, se observa que:

$$0 = (K_M/J_{máx}) \cdot (1/C) + 1/J_{máx} \qquad [13.12]$$

o $1/K_M = -1/C$, de forma que se puede calcular el valor de $K_M$ como la inversa negativa del punto de corte con el eje x (correspondiente a 1/J = 0) (**E2**).

## El alfabeto griego

| | | |
|---|---|---|
| α | Α | Alfa |
| β | Β | Beta |
| γ | Γ | Gamma |
| δ | Δ | Delta |
| ε | Ε | Épsilon |
| ζ | Ζ | Zeta |
| η | Η | Eta |
| ϑ, θ | Θ | Theta |
| ι | Ι | Iota |
| κ | Κ | Kappa |
| λ | Λ | Lamda |
| μ | Μ | My |
| ν | Ν | Ny |
| ξ | Ξ | Xi |
| ο | Ο | Omikron |
| π | Π | Pi |
| ρ | Ρ | Rho |
| σ, ς | Σ | Sigma |
| τ | Τ | Tau |
| υ | Υ | Ypsilon |
| ϕ | Φ | Phi |
| χ | Χ | Chi |
| ψ | Ψ | Psi |
| ϖ | Ω | Omega |

## Valores normales

### Organismo conjunto y células

| | |
|---|---|
| Composición química de 1 kg de masa corporal libre de grasa en adultos | 720 g de agua; 210 g de proteínas; 22,4 g de Ca; 12 g de P, 2,7 g de K; 1,8 g de Cl; 0,47 g de Mg |
| Distribución del agua en adultos/niños (en % del peso corporal) (v. 168) | intracelular: 40/40%; intersticio: 15/25%; plasma: 5/5% |
| Concentraciones de iones intra y extracelulares | v. 93, C |

### Corazón y circulación

| | |
|---|---|
| Peso del corazón | 250-350 g |
| Volumen minuto en reposo/máximo | 5-6 l/25 l (v. 186) |
| Pulso en reposo = ritmo sinusal | 60-75 (máx. 100)/min |
| Ritmo del nodo AV | 40-55/min |
| Ritmo ventricular | 25-40/min |
| Presión arterial (según Riva-Rocci) | Sist./diast. 120/80 mm Hg (16/10,7 kPa) |
| Presión de la arteria pulmonar | Sist./diast. 20/7 mm Hg (2,7/0,9 kPa) |
| Presión venosa central | 3-6 mm Hg (0,4-0,8 kPa) |
| Presión en la vena porta | 3-6 mm Hg (0,4-0,8 kPa) |
| Volumen ventricular al final de la diástole/de la sístole | 120 ml/40 ml |
| Fracción de eyección | 0,67 |
| Velocidad de la onda del pulso | Aorta: 3-5 m/s; arterias: 5-10 m/s; venas: 1-2 m/s |
| Velocidad de corriente media | Aorta: 0,18 m/s; capilares: 0,0002-0,001 m/s; venas cavas: 0,06 m/s |

### Circulación orgánica en reposo

| (V. 187, A, y 213, A) | % del VM | por g de tejido |
|---|---|---|
| Corazón | 4% | 0,8 ml/min |
| Encéfalo | 13% | 0,5 ml/min |
| Riñones | 20% | 4 ml/min |
| Tubo digestivo = circulación portal | 16% | 0,7 ml/min |
| Hígado, arterial en la arteria hepática | 8% | 0,3 ml/min |
| Músculo esquelético | 21% | 0,04 ml/min |
| Piel y otros órganos | 18% | |

| **Pulmón y transporte de gases** | **Hombres** | **Mujeres** |
|---|---|---|
| Capacidad total CPT | 7 l | 6,2 l |
| Capacidad vital CV (v. 112) | 5,6 l | 5 l |
| Volumen corriente en reposo ($V_c$) | 0,6 l | 0,5 l |
| Volumen de reserva inspiratorio | 3,2 l | 2,9 l |
| Volumen de reserva espiratorio | 1,8 l | 1,6 l |
| Volumen residual | 1,4 l | 1,2 l |
| Valor respiratorio límite para 30 respiraciones/min | 110 l | 100 l |
| Presión parcial de $O_2$ | Aire: 21,17 kPa (159 mm Hg)<br>Alvéolos: 13,33 kPa (100 mm Hg)<br>Arterial: 12,66 kPa (95 mm Hg)<br>Venoso: 5,33 kPa (40 mm Hg) | |
| Presión parcial de $CO_2$ | Aire: 0,03 kPa (0,23 mm Hg)<br>Alvéolos: 5,2 kPa (39 mm Hg)<br>Arterial: 5,3 kPa (40 mm Hg)<br>Venoso: 6,1 kPa (46 mm Hg) | |
| Frecuencia respiratoria | 16/min | |
| Volumen del espacio muerto | 150 ml | |
| Capacidad de oxígeno de la sangre | 180-200 ml de $O_2$/l de sangre = 8-9 mmol de $O_2$/l de sangre | |
| Cociente respiratorio | 0,84 | |

### Riñón y excreción

| | |
|---|---|
| Flujo plasmático renal; FPR | 480-800 ml/min por 1,73 $m^2$ de superficie corporal |
| Tasa de filtración glomerular; TFG | 80-140 ml/min por 1,73 $m^2$ de superficie corporal |
| Fracción de filtración = TFG/FPR | 0,19 |
| Volumen minuto de orina | 0,7-1,8 l/d |
| Osmolalidad de la orina | 250-1.000 mOsm/kg $H_2O$ |
| Excreción de $Na^+$ | 50-250 mmol/d |
| Excreción de $K^+$ | 25-115 mmol/d |
| Excreción de glucosa | <300 mg/d = 1,67 mmol/d |

| | |
|---|---|
| Excreción de nitrógeno | 150-250 mg/d por **kg** de peso corporal |
| Excreción de proteínas | 10-200 mg/d |
| Valor de **pH** de la orina | 4,5-8,2 |
| Ácidos titulables | 10-30 mmol/d |
| Excreción de urea | 10-20 g/d = 166-333 mmol/d |
| Excreción de ácido úrico | 300-800 mg/d = 1,78-6,53 mmol/d |
| Excreción de creatinina | 0,56-2,1 g/d = 4,95-18,6 umol/d |

| **Nutrición y metabolismo** | Hombres | **Mujeres** |
|---|---|---|
| Intercambio de energía **(IE)** en reposo en cama | **6.500** kJ/d | **5.400** kj/d |
| **IE** en un trabajo ligero de oficinista | 10.800 U/d | **9.600** ki/d |
| **IE al** andar | 3 3 **kW** | 2 7 **kW** |
| **IE** al hacer deporte (bailar, montar, nadar) | 4,5-6,8 **kW** | 3,6-5,4 **kW** |
| Mínimo de proteínas funcionales | 1 **gAg** de peso corporal | |
| Vitaminas, aporte diario óptimo (UI = unidades internacionales) | **A:** 10.000-50.000 **IE; D:** 400-600 **IE; E:** 200-800 **IE; K:** 65-80 **µ3;** $B_1$, **$B_2$ $B_3$ $B_5$ $B_6$:** je 25-300 mg; **$B_{12}$:** 25-300 µ3; **folaito: '** 0,4-1,2 **mg; H:** 25-300 µg; **C:** 500-5.000 **mg** | |
| Electrólitos **y** elementos espurios, ingesta óptima diaria | **Ca:** 1-1,5 **g; Cr:** 200-600 µg; **Cu:** 0,5-2 mg; **Fe:** 15-30 **mg; I:** 50-300 µg; $K^+$: 0,8-1,5 **g; Mg:** 500-750 **mg; Mn:** 15-30 mg; **Mo:** 45-500 **µg;** $Na^+$: 2 **g; P:** 200-400 **mg; Se:** 50-400 µg; **Zn:** 22-50 **mg** | |

| Sistema **nervioso, músculo** | |
|---|---|
| Duración del potencial de acción | Nervio: 1-2 **ms;** músculo esquelético: 10 ms; miocardio: 200 ms |
| Velocidad de conducción nerviosa | V 49, C |

| Sangre **y líquidos corporales** | **(v.** tabla **9.1, pág.** 186, tabla **9.2,** pág. **187)** |
|---|---|

| ***Sangre*** (datos para adultos) | Hombres | Mujeres |
|---|---|---|
| Volumen sanguíneo (v. **88)** | **4.500 mi** | **3.600 mi** |
| Hematócrito (v. **88)** | 0,40-0,54 | 0,37-0,47 |
| Recuento eritrocitario | 4,6-5,9 · 1O¹Vl | 4,2-5,4 · $10^{12}$/1 |
| Concentración de hemoglobina en sangre completa (Hb) | 140-180 g/1<br>(2,2-2,8 mmol/1) | 120-160 g/1<br>(1,9-2,5 mmol/1) |
| Volumen medio de cada eritrocito (VCM) | 80-100 **fl** | |
| Concentración media de hemoglobina de los eritrocitos (CHCM) | 320-360 g/1 de eritrocitos | |
| Cantidad media de hemoglobina en los eritrocitos individuales (HCM = Hb^ | 27-32 **pg** | |
| Diámetro medio de los eritrocitos | 7,2-7,8 µπι | |
| Reticulocitos | 0,4-2% (20-75 · 10Vl | |
| Leucocitos (v. **88)** | 3-11 · lOVl | |
| Plaquetas | 170-360 · 10Vl | 180-400 · $10^9$/1 |
| Velocidad de sedimentación eritrocitaria | <10 **mm** a Ia primera hora | <20 mm a Ia primera hora |

| ***Proteínas*** | | |
|---|---|---|
| Conjuntas | 66-85 g/1 de suero | |
| Albúmina | 35-50 g/1 de suero | 55-64 **rel.%** |
| (Xj-globulina | 1 ,3-4 g/1 de suero | 2,5-4 rel.% |
| $a_2$-globulina | 4-9 g/1 de suero | 7-10 rel.% |
| β-globulina | 6-11 g/1 de suero | 8-12 rel.% |
| γ-globulina | 13-17 g/1 de suero | 12-20 rel.% |

| *Coagulación* | V. 102, factores de Ia coagulación |
|---|---|
| Tiempo de tromboplastina de Quick | 0.9-1.15 INR (cociente internacional normalizado) |
| Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) | 26-42 s |
| Tiempo de hemorragia | <6 min |
| *Parámetros del metabolismo de Ia glucosa* | |
| Concentración de glucosa en sangre venosa | 3.9-5.5 mmol/1 (70-100 mg/dl) |
| Concentración de glucosa en sangre capilar | 4.4-6.1 mmol/1 (80-110 mg/dl) |
| Concentración de glucosa en plasma | 4.2-6.4 mmol/I (75-115 mg/dl) |
| Valores umbrales para la diabetes mellitus en el plasma | >7.8 mmol/1 (>140 mg/dl) |
| $HBA_1C$ (hemoglobina A glucosilada) | 3,2-5,2% |
| *Parámetros del metabolismo lipídico* | |
| Triglicéridos en suero | <1.71 mmol/1 (<150 mg/dl) |
| Colesterol total en suero | <5.2 mmol/1 (<200 mg/dl) |
| Colesterol, HDL en suero | >1,04 mmol/1 (>40 mg/dl) |
| *Sustancias relacionadas con Ia orina* | |
| Concentración de urea en suero | 3,3-8,3 mmol/1 (20-50 mg/dl) |
| Concentración de ácido úrico en suero | 150-390 uπιοΐ/ΐ (2.6-6.5 mg/dl) |
| Concentración de creatinina en suero | 36-106 µπιοΐ/ΐ (0,4-1,2 mg/dl) |
| *Bilirrubina* | |
| Bilirrubina total en suero | 3,4-17 µηιοΐ/ΐ (0,2-1 mg/dl) |
| Bilirrubina directa en suero | 0,8-5,1 µηιοΐ/ΐ (0,05-0,3 mg/dl) |
| *Electrólitos y gases en sangre* | |
| Osmolalidad | 280-300 mmol/kg $H_2O$ |
| Cationes (mmol/1) en suero | $Na^+$: 135-145<br>$K^+$: 3 5-5 5<br>$Ca^{2+}$ ionizado: 1-1.3<br>$Mg^{2+}$ ionizado: 0,5-0,7 |
| Aniones (mmol/1) en suero | Cl-: 95-108<br>$H_2PO_4$- + $HPO_4^2$-: 0.8-1. 5 |
| Valor del pH | 7.35-7.45 |
| Bicarbonato estándar | 22-26 mmol/1 |
| Bases tampones totales | 48 mmol/1 |
| Saturación de oxígeno | arterial: 96%; sangre venosa mixta: 65-75% |
| Presión parcial de oxígeno para semisaturación ($P_{0\ 5}$) | 3,6 kPa; 27 mm Hg |

| Líquido cefalorraquídeo; punción lumbar | |
|---|---|
| Presión en posición horizontal tumbado | 1,4 kPa; 10,5 mmHg |
| Peso específico | 1.006-1.008 g/1 |
| Osmolalidad | 290 mOsmAg $H_2O$ |
| Concentración de glucosa | 45-70 mg/dl; 2,5-3,9 mmol/1 |
| Concentración de proteínas | 0.15-0.45 g/1 |
| Concentración de IgG | <84 mg/dl |
| Recuento leucocitario | <5/µ1 |

## Fórmulas importantes en Fisiología

1. **Ley de la difusión de Fick** para el transporte de membrana (v. 20 y ss.)

$$\mathbf{J_{dif} = F \cdot D \cdot \frac{\Delta C}{\Delta x}}\ [\mathrm{mol \cdot s^{-1}}]$$

$J_{dif}$ = velocidad de difusión neta $[\mathrm{mol \cdot s^{-1}}]$;
F = superficie $[\mathrm{m^2}]$;
D = coeficiente de difusión $[\mathrm{m^2 \cdot s^{-1}}]$;
$\Delta C$ = diferencia de concentración $[\mathrm{mol \cdot m^{-3}}]$;
$\Delta x$ = grosor de la membrana [m].

o

$$\mathbf{\frac{J_{dif}}{F} = P \cdot \Delta C}\ [\mathrm{mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}}]$$

P = coeficiente de permeabilidad $[\mathrm{m \cdot s^{-1}}]$;
$J_{dif}$, F y $\Delta C$ igual que antes.

o (para la difusión de los gases)

$$\mathbf{\frac{\dot{V}_{dif}}{F} = K \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x}}\ [\mathrm{m \cdot s^{-1}}]$$

$\dot{V}_{dif}$ = velocidad de difusión neta $[\mathrm{m^3 \cdot s^{-1}}]$;
K = coeficiente de difusión de Krogh $[\mathrm{m^2 \cdot s^{-1} \cdot Pa^{-1}}]$;
(P = diferencia de presión parcial [Pa]

2. **Ecuación de van't Hoff-Staverman** (v. 377)

$\mathbf{\Delta\pi = \sigma \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_{osm}}$ [Pa];
$\Delta\pi$ = diferencia de presión osmótica [Pa];
$\sigma$ = coeficiente de reflexión [adimensional];
R = constante general de los gases $[8{,}3144\ \mathrm{J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}}]$;
T = temperatura absoluta [K];
$\Delta C_{osm}$ = diferencia de concentración de partículas con actividad osmótica $[\mathrm{mol \cdot m^{-3}}]$.

3. **Ecuación de Michaelis-Menten** (v. 28 y 383 y s.)

$$\mathbf{J_{sat} = J_{máx} \cdot \frac{C}{K_M + C}}\ [\mathrm{mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}}],$$

$J_{sat}$ = transporte de sustratos (intercambio) $[\mathrm{mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}}]$;
$J_{máx}$ = transporte de sustratos máximo (intercambio) $[\mathrm{mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}}]$;
C = concentración de sustratos $[\mathrm{mol \cdot m^{-3}}]$;
$K_M$ = constante de Michaelis-Menten = concentración de sustratos para 1/2 de $J_{máx}$ $[\mathrm{mol \cdot m^{-3}}]$.

4. **Ecuación de Nernst** (v. 32)

$$\mathbf{E_x = -61 \cdot z_x^{-1} \cdot \log \frac{[x]_i}{[x]_a}}\ [\mathrm{mV}]$$

$E_x$ es el potencial de equilibrio del ion X [mV];
$z_x$ es la carga del ion X;
$[X]_i$ es la concentración intracelular del ion X $[\mathrm{mol \cdot m^{-3}}]$
$[X]_a$ es la concentración extracelular del ion X $[\mathrm{mol \cdot m^{-3}}]$.

5. **Ley de Ohm** (v. 32 y 188)

a. *Para el transporte de iones en la membrana:*

$$\mathbf{I_x = g_x \cdot (E_m - E_x)}\ [\mathrm{A \cdot m^{-2}}]$$

$I_x$ = corriente del ion X por unidad de membrana $[\mathrm{A \cdot m^{-2}}]$;
$g_x$ = conductividad de la membrana para el ion X $[\mathrm{S \cdot m^{-2}}]$;
$E_m$ = potencial de membrana [V];
$E_x$ = potencial de equilibrio del ion X [V]

b. *Para la circulación de la sangre:*

$$\mathbf{\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R}}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

$\dot{Q}$ = intensidad de la corriente (circulación sistémica: volumen sistólico = VS) $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$
$\Delta P$ = diferencia de presión arterial media (circulación mayor = $\bar{P}_{aorta} - \bar{P}_{cava}$; circulación menor = $\bar{P}_{arteria\ pulmonar} - \bar{P}_{vena\ pulmonar}$) [mm Hg];
R = resistencia a la corriente (circulación mayor: resistencias periféricas totales = RPT) $[\mathrm{mm\ Hg \cdot min \cdot l^{-1}}]$.

6. **Fórmulas para la respiración** (v. 120 y 106).

a. *Volumen corriente* $[V_c]$:
$\mathbf{V_c = V_{EM} + V_A}$ [l]

b. *Volumen minuto* $[V_M]$:
$\mathbf{\dot{V}_M = f \cdot V_c = (f \cdot V_D) + (f \cdot V_A) = \dot{V}_{EM} + \dot{V}_A}$ $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$

c. *Consumo de* $O_2$*, eliminación de* $CO_2$ *y CR (organismo conjunto):*
$\mathbf{\dot{V}O_2 = \dot{V}_c \cdot (FIO_2 - FeO_2) = GC \cdot DavO_2}$ $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$
$\mathbf{\dot{V}CO_2 = \dot{V}_c \cdot FeCO_2}$ $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$

$$\mathbf{CR = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}}$$

$V_{EM}$ = volumen del espacio muerto [l];
$V_A$ = fracción alveolar del vol. corriente [l];
$\dot{V}_M$ = volumen minuto $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
f = frecuencia respiratoria $[\mathrm{min^{-1}}]$;
$\dot{V}_{EM}$ = ventilación del espacio muerto $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
$\dot{V}_A$ = ventilación alveolar $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
$\dot{V}O_2$ = consumo de $O_2$ $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
$\dot{V}CO_2$ = eliminación de $CO_2$ $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
$FIO_2$ = fracción de $O_2$ inspirado [l/l];
$FeO_2$ = fracción de $O_2$ espirado [l/l];
$FeCO_2$ = fracción de $CO_2$ espirado [l/l];
CR = cociente respiratorio.

d. *Consumo de* $O_2$ *y excreción de* $CO_2$ *(órgano):*

$$\mathbf{\dot{V}O_2 = \dot{Q} \cdot DavO_2}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

$$\mathbf{\dot{V}CO_2 = \dot{Q} \cdot DavCO_2}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

e. *Principio de Fick*

$$\mathbf{GC = \frac{\dot{V}O_2}{DavO_2}}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

GC = gasto cardíaco $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
$\dot{Q}$ = circulación por el órgano $[\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$;
$DavO_2$ y $DavCO_2$ = diferencia arteriovenosa de $O_2$ y $CO_2$ en la circulación sistémica y orgánica [l/l de sangre].

f. *Presión parcial de un gas; concentración de gases en los líquidos*
$\mathbf{[X] = \alpha \cdot P_x}$ [mmol/l de plasma]
[X] = concentración del gas X $[\mathrm{mmol \cdot l^{-1}}]$;
$\alpha$ = coeficiente de solubilidad $[\mathrm{mmol \cdot l^{-1} \cdot kPa^{-1}}]$;
$P_X$ = presión parcial del gas X [kPa].

g. *Fórmula de Bohr* (v. 115)

$$\mathbf{V_{EM} = V_r}\ \frac{(FaCO_2 - FeCO_2)}{FaCO_2}$$

$V_{EM}$ = volumen del espacio muerto [l];
$V_c$ = volumen corriente [l];
$FaCO_2$ = fracción de $CO_2$ alveolar y
$FeCO_2$ = fracción de $CO_2$ espiratoria [l/l].

h. *Ecuación de los gases alveolares* (v. 136)

$$\mathbf{PaO_2 = PIO_2 - \frac{PaCO_2}{CR}}\ [\mathrm{kPa}]$$

$PaO_2$ y $PIO_2$ = presión parcial de $O_2$ en el aire alveolar o inspiratorio [kPa];
$PaCO_2$ = presión parcial de $CO_2$ alveolar [kPa];
CR = cociente respiratorio [adimensional].

7. **Ecuación de Henderson-Hasselbalch** (v. 138 y ss. y 379)

a. *General:*

$$\mathbf{pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}}$$

b. *Para el tampón bicarbonato [37 °C]:*

$$\mathbf{pH = 6{,}1 + \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \cdot PCO_2}}$$

pH = logaritmo decimal negativo de la actividad de los hidrogeniones;
$pK_a$ = logaritmo decimal negativo de la constante de disociación del ácido tampón (AH o $CO_2$);
$[A^-]$ o $[HCO_3^-]$ = concentración de las bases tampones;
$\alpha \cdot PCO_2 = [CO_2]$, v. ecuación 6f.

8. **Fórmulas sobre la función renal** (v. 150 y ss.)

a. *Aclaramiento de una sustancia X que se filtra libremente* $(C_x)$

$$\mathbf{C_x = \dot{V}_U \cdot \frac{U_x}{P_x}}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

b. *Flujo plasmático renal (FPR):*

$$\mathbf{FPR = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{PAH}}{0{,}9 \cdot P_{PAH}}}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

c. *Circulación renal (FSR):*

$$\mathbf{FSR = \frac{FPR}{1 - Htco}}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

d. *Tasa de filtración glomerular (TFG):*

$$\mathbf{TFG = \dot{V}_U \cdot \frac{U_{In}}{P_{In}}}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

e. *Aclaramiento de agua libre* $(C_{H_2O})$:

$$\mathbf{C_{H_2O} = \dot{V}_U \cdot \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}\right)}\ [\mathrm{l \cdot min^{-1}}]$$

f. *Fracción de filtración (FF):*

$$\mathbf{FF = \frac{TFG}{FPR}}\ [\mathrm{adimensional}]$$

g. *Excrección fraccionada de una sustancia X (EFx):*

$$\mathbf{EF_X} = \frac{\mathbf{C_X}}{\mathbf{TFG}} \text{ [adimensional]}$$

h. *Reabsorción fraccionada de una sustancia X (RFx):*

$$\mathbf{RF_X = 1 - EF_X} \text{ [adimensional];}$$

$\dot{V}_U$ = volumen urinario [$l \cdot min^{-1}$];
$U_X$, $U_{PAH}$, $U_{In}$, $U_{osm}$ = concentración en orina de una sustancia X, de paraaminohipurato, de un indicador determinado (insulina, creatinina endógena) y osmolalidad urinaria [$mol \cdot l^{-1}$ o $g \cdot l^{-1}$ u $Osm \cdot l^{-1}$];
$P_X$, $P_{PAH}$, $P_{In}$, $P_{osm}$ = concentración en plasma de una sustancia X, de paraaminohipurato, de un indicador determinado (insulina, creatinina endógena) y osmolalidad urinaria [$mol \cdot l^{-1}$ o $g \cdot l^{-1}$ u $Osm \cdot l^{-1}$];
Htco = hematócrito [l de células sanguíneas/l de sangre].

### Fórmulas sobre la filtración

(v. 152 y 208):

a. *Presión de filtración eficaz en los capilares sanguíneos ($P_{ef}$):*
$\mathbf{P_{ef} = P_{cap} - P_{int} - \pi_{cap} + \pi_{int}}$ [mm Hg]

b. *A nivel del capilar glomerular renal:*
$\mathbf{P_{ef} = P_{cap} - P_{bow} - \pi_{cap}}$ [mm Hg]

c. *Tasa de filtración ($\dot{Q}$ en el glomérulo TFG):*
$\mathbf{\dot{Q} = \bar{P}_{ef} \cdot F \cdot k}$ [$m^3 \cdot s^{-1}$]
$P_{cap}$ y $P_{int}$ = presión hidrostática en los capilares o el intersticio [mm Hg]
$\pi_{cap}$ y $\pi_{int}$ = presión oncótica en los capilares o el intersticio [mm Hg]
$\bar{P}_{ef}$ = presión media efectiva de filtración [mm Hg]
F = superficie de filtración ($m^2$)
K = permeabilidad al agua (= conductividad hidráulica) [$m^3 \cdot s^{-1} \cdot mm\,Hg^{-1}$]

### 10. Ecuación de Laplace

(v. 118, 188 y 210)

a. *Cuerpo vacío elipsoide (con radios $r_1$ y $r_2$):*

$$\mathbf{P_{tm} = T\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)} \text{ [Pa]}$$

b. *Considerando el espesor de la pared:*

$$\mathbf{P_{tm} = S \cdot w\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)} \text{ [Pa]}$$

c. *Cuerpo vacío circular ($r_1 = r_2 = r$):*

$$\mathbf{P_{tm} = 2\,\frac{T}{r}} \text{ [Pa] o } \mathbf{P_{tm} = 2\,\frac{S \cdot w}{r}} \text{ [Pa]}$$

d. *Cuerpo cilíndrico* ($r_2 \to \infty$, por lo que $1/r_2 = 0$):

$$\mathbf{P_{tm} = \frac{T}{r}} \text{ [Pa] o } \mathbf{P_{tm} = \frac{S \cdot w}{r}} \text{ [Pa]}$$

$P_{tm}$ = presión transmural [Pa];
T = distensión de la pared [$N \cdot m^{-1}$];
S = distensión de la pared [$N \cdot m^{-2}$];
w = espesor de la pared [m].

### 11. Fórmulas para la función cardiocirculatoria (v. 2, 5b, 6c, 9 y pág. 186 y ss.):

a. *Gasto cardíaco (GC):*

$$\mathbf{GC = f \cdot VS} \text{ [} l \cdot min^{-1} \text{]}$$

b. *Ley de Hagen-Poiseuille:*

$$\mathbf{R = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4}};$$

VS = volumen sistólico [l];
f = frecuencia cardíaca [$min^{-1}$];
R = resistencia de la corriente en un tubo [$Pa \cdot s \cdot m^{-3}$] de longitud l [m] y de radio interno r [m];
$\eta$ = viscosidad [$Pa \cdot s$].

---

# Bibliografía adicional relacionada

## Fisiología general

Berne, R.M., Levy, M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A.: Physiology, 4th ed. Mosby. St- Louis (1998)

Deetjen, P., Speckmann, E.-J.: Physiologie, 3.Aufl. Urban & Fischer, München-Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm (1999)

Greger, R., Windhorst, U: Comprehensive Human Physiology, Vol. 1 and 2, Springer, Berlin, (1996)

Klinke, R., Silbernagl, S.: Lehrbuch der Physiologie, 2.Aufl., iiberarbeitete Sonderausgabe, Thieme, Stuttgart (2000)

Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, E: Physiologie des Menschen, 28. Aufl. Springer, Berlin (2000)

## Ramas específicas de la fisiología

### Fisiología celular

Alberts, B., Bray, D. Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson J.D.: Molecular Biology of the Cell, 3 rd ed. Garland Publishing, Inc., New York (1994)

Byrne, J.H., Schultz, S. G.: An Introduction to Membrane Transport and Bioelectricity, 2nd ed. Raven Press, New York (1994)

Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky S. L., Matsudaira, P., Darnell J.: Molecular Cell Biology, 3rd ed. Scientific American Books, Inc., W.H. Freeman and Company, New York (1995)

### Fisiología del trabajo y el deporte

Ehm, O.F., Hahn, M., Wenzel, J.: Der neue Ehm. Tauchen noch sicherer. Tauchmedizin für Sporttaucher, Berufstaucher und Arzte., Müller, Rüschlikon, Cham (1999) Heath, D., Williams, D.R.: High-Altitude Medicine and Pathology, 4 th ed., Oxford Univ Press, Oxforf(1995) Hultgren, H.: High Altitude Medicine, Hultgren Publications, (1997) Stegemann, J.: Leistungsphysiologie. Physiologische Grundlagen der Arbeit und des Sports, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart (1991)

### Inmunología

Janeway C.A.. Travers, P.: Immunologie, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg (1995) Kuby, J.: Immunology, 2 nd ed., W.H. Freeman and Company, New York (1994)

### Respiración y equilibrio acidobásico

Crystal, R.G., West, J.B., Barnes, P.J., Weibel, E.R.: The Lung: Scientific Foundations, 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York (1997)

Halperin, M.L, Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 3rd ed. WB. Saunders Co., Philadelphia (1999)

West.J.B.: Respiratory Physiology: The Essentials, 5th ed., Williams & Wilkins, Baltimore (1995)

### Riñon y equilibrio electrolítico

Halperin, M.L, Goldstein, M.B.: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology, A problem-based approach, 3rd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia (1999)

Koeppen, B.M., Stanton, B.A.: Renal Physiology, 2nd ed. Mosby, St. Louis (1997)

Schnermann, J.B., Sayegh, S. I.: Kidney Physiology, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York (1998)

Seldin, D.W., Giebisch, G. (eds.): The Kidney: Physiology and Pathophysiology 3 rd ed., Vol. 1 and 2, Raven Press, New York (2000)

### Corazón y circulación

Katz, A.M.: Physiology of the Heart, 2nd ed., Raven Press New York (1992)

Schlant, R.C., Alexander, R.W.: Hurst's The Heart, Arteries and Veins, 8 th ed. McGraw-Hill, Inc., New York (1994)

Schuster, R-R: EKG-Kurs für Isabel, 2. Aufl., Enke, Stuttgart (1999)

### Estómago, intestino, hígado

Arias, I.M., Boyer, J.L, Fausto, N., Jakoby, W.B., Schachter, D. Shafritz, D.A.: The Liver, Biology and Pathobiology, 3 rd ed., Raven Press, New York (1994)

Johnson, L.R.: Physiology of the Gastrointestinal Tract, Vol. 1 and 2, 3 rd ed., Raven Press, New York (1994)

Johnson, L.R.: Gastrointestinal Physiology 5th ed., Mosby-Year Book, St. Louis (1997)

### Hormonas

Felig, P., Baxter, J.D., Frohman, LA. Endocrinology and Metabolism, 3rd ed., McGraw-Hill, New York(1995)

Greenspan, F.S., Strewler, G.J.: Basic & Clinical Endocrinology, 5th ed., Appleton & Lange, Stamford, Connecticut (1997)

Griffin, J.E., Ojeda, S. R.: Textbook of Endocrine Physiology, 3rt ed. Oxford University Press (1996)

Meng, W., Ziegler, R.: Endokrinologie - Grundlagen, Klinik, Praxis - Gustav Fischer, Stuttgart (1997)

## Fisiología sexual y de la reproducción

Austin, C.R., R.V. Short: Human Sexuality. Cambridge University Press, London 1980
Haeberle, E.J.: Die Sexualitat des Menschen. Handbuch und Atlas. 2.AuH., Nikol Verlagsgesellschaft, Hamburg (1999).
Knobil, E., J.D. Neill: The Physiology of Reproduction, vol. I + II. 2nd ed.,Raven, New York 1994
Masters, W.H., V.E. Johnson, Kolodny, R.C.: Liebe und Sexualitat. Ullstein TB-VIg., Berlin (1993)
Yen, S. S. C., R.B. Jaffe: Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 2nd ed. Saunders, Philadelphia 1999

## **Sistema** nervioso, **músculo y** sentidos

Birbaumer, N., Schmidt, RJF.: Biologische Psychologie, 4th ed., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1999)
Delcomyn, K: Foundations of Neurobiology, W.H. Freeman Co, New York (1998)
Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R.F.: Neurowissenschaft - Vom Molekül zur Kognition - Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1996)
Kandel, E.R., Schwartz, J.H.Jessell, T.M (eds) Principles of Neural Science, 3rd ed. Elsevier, New York(1991)
Smith, C.U.M.: Biology of Sensory Systems. John Wiley, Chichester (2000)
Zenner, H.P., Zrenner, E. (Hrsg.): Physiologie der Sinne. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg (1994)

## Fisiopatologia

Bennett, J. C, Plum, F.: Cecil Textbook of Medicine, 20th ed. Saunders Comp., Philadelphia (1996)
Corran, R., Kumar, V, Robbins, S. L: Pathologic Basis of Disease, 5 th ed. Saunders, Philadelphia (1994)
Folsch, UR., Kochsiek, K., Schmidt, R.F.: Pathophysiologie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (2000)
McCance, K.L Huether, S. E.: Pathophysiology, The Biologic Basis for Disease in Adults and Children, 2nd ed. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis (1994)
McPhee, S.J., Lingappa, V.R., Ganong, W.F., Lange J.D.: Pathophysiology of Disease, An Introduction to Clinical Medicine, 2nd ed. Appleton & Unge, Stamford, Connecticut, 1997
Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart (1994)
Silbernagl, S., Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart (1998)

## Patobioquímica y bioquímica

Karlson, P., Doenecke, D., Koolman, J.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie fur Mediziner und Naturwisenschaftler, 14. Aufl. Thieme, Stuttgart (1994)
Koolman, J., Rohm, K.-H.: Taschenatlas der Biochemie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1998)
Lehninger, A.L., Nelson D.L, Cox, M.M.: Prinzipien der Biochemie, 2. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg (1994)
Loffler, G., Petrides, P.E.: Biochemie und Pathobiochemie, 6. Aufl., Springer, Berlin (1999)
Scriver, C, Beaudet, A.L, Sly, W., Valle, D. (eds.) The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. Vol. I-III, McGraw-Hill, Inc., New York (1995)
Stryer, L.: Biochemie, 4. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford (1996).

## Patología, anatomía e histología

Boecker W., Denk H., Heinz P. U: Pathologie, Urban S Schwarzenberg, München (1997)
Cotran, R., Kumar, V,, Robbins, S. L: Pathologie Basis of Disease, 5th ed. Saunders, Philadelphia (1994)
Drenckhahn, D., Zenker, W.: Benninghoff Anatomie, Bd. 1 und 2,15. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1994)
Frick, H., Leonhardt, H., Starck, D.: Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie 2 Bde., 4. Aufl., Stuttgart, Thieme (1992)
Kiihnel, W.: Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, 10. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999)
Platzer, W., Leonhardt, H., Kahle, W.: Taschenatlas der Anatomie fur Studium und Praxis, 3 Bde. 7. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999/2000)
Riede, U-N., Schaefer, H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart (1999)
Riede, U-N.: Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme, Stuttgart (1998)
Schiebler, T.H., Schmidt, W., Zilles, K.: Anatomie, 8. Aufl., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1999)
Stevens, A., Lowe, J. (bearb. v. Tiedemann, K.): Histologie des Menschen, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart (1997)

## Farmacología

Forth, W., D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und ToxikologieJ.Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1996)
Goodman, LS., Cilman, A. (eds.): The Pharmacologiccal Basis of Therapeutics, 9th ed., McGraw-Hill, New York (1996)
Lüllmann, H., Mohr, K.: Pharmakologie und Toxikologie, 14. Aufi., Thieme, Stuttgart (1999)
Lüllmann, H., Mohr. K., Ziegler, A.: Taschenatlas der Pharmakologie, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart (1996)

## Tablas científicas y términos médicos

Bunjes, W.E.: Medical and Pharmaceutical Dictionary, Englisch-German, 4th ed. Thieme, Stuttgart 1985
Pschyrembel, Klinisches Worterbuch, 257. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin (1994)
Smith, A.D., Datta, S. P., Howard Smith, G., Campbell, P.N., Bentley, R., McKenzie, HA.: Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology, Oxford University Press, Oxford (1997)
Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Einheiten im MeKwesen, Kb'rperflussigkeiten, Organe, Energiehaushalt, Ernahrung, Teilband Korperflussigkeiten, S.Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1977), 2.Nachdruck(1985)
Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Somatometrie, Biochemie, Teilband Somatometrie und Biochemie, S.Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1982), 2.Nachdruck{1985)
Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Physikalische Chemie, BIut, Humangenetik, Stoffwechsel von Xenobiotika, Teilband Hamatologie und Humangenetik, S.Aufl. Ciba-Geigy AG, Basel (1979),4.Nachdruck(1985)

## Revistas

Annual Review of Physiology, Annual Review Inc. Palo Alto, California/USA
Nature Medicine, Nature America Inc., New York/USA
Nature, Macmillan Magazines, London/UK
NIPS (News in Physiological Sciences), Ed.: Schultz, S. G., Houston, Texas/USA
Physiological Reviews, The American Physiological Society, Bethesda, Maryland/USA
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
Science, American Association for the Advancement of Science, New York/USA
Spektrum der Wissenschaft, Spektrum der Wissenschaft Verlagsges. mhH, Heidelberg

5<x-dihidrotestosterona (DHT)
306
síntesis 294 testículo 306 Iα-
hidroxilasa, síntesis de
calcitriol 158. 292 17-
ct-OH-pregnenolona 294 5a-
reductasa. testosterona
306
A (amperio) 375 Aberración,
esférica 346 ABP (proteina
ligadora de
andrógenos) 306 AC.
u. anhidrasa carbónica
Acalasia 238 ACAT (acil-
CoA-colesterin-
aciltransferasa) 256
Accidentes por corriente 200
Acción, dinámica específica
228 ACE (enzima
convertidora de
la angiotensina) 184
inhibidor 184 Aceleración,
unidades de
medida 374
Aceleración angular, sensores
342
Acenocumarol 104 Acet. *u.*
Acet Acetato 142, 284
conjugación 160
Acetazolamida 172 Acetil-
CoA 284 Acetilcolina 34. 52,
78 y ss..
236
antagonistas 82 células de
reserva 242 cerebro
posterior 332 efecto sobre
el páncreas
246
esófago 238 función
cardiaca 194 liberación 82
liberación de NO 82 placa
terminal motora 56
receptores colinérgicos
regulación de la circulación
212 y ss. segundo
mensajero 55 F,
274, 276 síntesis 82
tubo digestivo 234 vasos
coronarios 210
Acetilcolinesterasa 56
Acetilesterasa. sinapsis 82
Acetona 284 Ácido β-
bidroxibutiñco 152 Ácido β-
oxibutírico 284
Ácido γ-aminobutírico
(GABA) 52. 320 Ácido
acético, *u.* Acetato Ácido
acetilsalicílico 104
inhibición de la
ciclooxigenasa 269
Ácido araquidónico 269. 276
Ácido ascórbico 90, 260
Ácido cítrico, excreción renal
174
Ácido clorhídrico, u. HCl
Ácido cólico (u. Sales biliares)
248 Ácido
desoxirribonudeasa.
*u.* ADN 8
Ácido fólico 90. 226, 260
absorción intestinal 260
antagonistas,
*u.* Metotrexato 260
deficiencia, causas 90
depósitos 260 necesidades
diarias 260 Ácido fórmico,
difusión 22 Ácido fosfórico
142. 174 Ácido gástrico 242
Ácido glucurónico
acoplamiento 160 hormona
esteroidea 294 Ácido
glutámico.
u. Glutamato
Ácido graso 73 B2
Ácido láctico 72. 73 B2.
142, 174
metabolismo muscular 72
vagina 302 Ácido linoleico
226 Acido mercáptico 250
Ácido metiltetrahidrofólico 260
Ácido pantoténico 226 Ácido
pteroilglutámico 260 Ácido
quenodesoxicólico
*(v.* Sales biliares) 248 Ácido
ribonucleico, υ. ARN 8. 10
Ácido sulfúrico 142, 174
Ácido tetrahidrofólico 260
Ácido tranexámico 104. 105 C
Ácido úrico excreción renal
174 reabsorción 156, 158
secreción 156, 160 Ácidos
«fijos» 174 producción 174 ,
titulables 174. 178 Ácidos
grasos 262 fuente de energía
72 esenciales 226 libres 240,
282 captación por las células
254
depósito 257 D efecto del
glucagón 284 fuentes 257
D lipoproteinlipasa 254
metabolismo miocárdíco
210 tipos de
determinación
256
transportadores 252
transporte en la sangre
254
Acidosis 142
Acidosis láctica 76
Acil-CoA-colesterin-
aciltransferasa (ACAT)
256
Acinesia 326
Acinos. glándulas salivales 236
concentración plasmática
de $K^+$ 180
excreción de fosfato 178
hiperpotasémica 180 láctica
76 metabólica 284 no
respiratoria (metabólica)
142
diarrea 262 renal 142, 176
respiratoria 126, 142, 144
Aclaramiento. u. Riñon
Aclaramiento de volumen,
esófago 238
Aclaramiento del pH. esófago
238
Aclimatación 224
Acné 306
Acomodación 344, 346
Acomodación, ocular 346
Acomodación a la distancia
344, 346
Aconitasa. absorción del
hierro 90
Acoplamiento
*(v.* Conjugación y
retroalimentación).
electromecánica 62
Acrosina 308 ACTH
(hormona
adrenocorticotropa) 269.
272, 280, 294 formación de
cortisol 296 receptores,
hipotálamo 330 segundo
mensajero 274 síntesis de
aldosterona 182 Actina 14,
30. 58, 62 estructura
molecular 60 músculo
esquelético 60 músculo liso
70 Activador tisular del
plasminógeno (tPa) 104
Actividad, de una sustancia
24, 376
Actividad ATPasa (u. ATPasa
$Na^+$, $K^+$, $H^+$, $Ca^{2+}$, $H^+$.
$K^+$). proteína motora 58
Actividad consciente 332
Actividad onírica durante el
sueño 334 Activina,
liberación de FSH
306
Acuaporina 24, 166. 174
Adaptabilidad al volumen,
u. Distensibilidad
Adaptación ojos 350 y ss.
recepción térmica 314
sentido del gusto 338 sentido
del olfato 340 Adaptación a
la claridad 354 Adaptación a
la luz 350 Adaptación a la
oscuridad 352
campo receptor 354
Adaptación del $K^+$ 182
Adenilatociclasa 37 Cl, 274,
276
inhibición por acetilcolina 82
receptores adrenérgicos 84,
212
Adenina 8
Adenohipófisis 268
Adenosina
segundo mensajero 274
vasos coronarios 210
Adenosina difosfato, *υ.* ADP
Adenosina monofosfato
cíclica, u. cAMP Adenosina
trifosfato, *υ.* ATP ADH
(hormona antidiurética =
adiuretina) 24. 162, 170,
269, 280 déficit 166
contenido en sal y agua
172 B influencia sobre
los canales
de Cl- 162
secreción 218
efectos 212. 280 segundo
mensajero 24. 55 F tipos de
receptores 24, 55 F,
166,280
Adiadococinesia 328
Adiposidad 230
Adiposis 230
Adiuretina. u. ADH
ADN 8
ADNasas. páncreas 246
ADP 72
control vascular 212
Adrenalina 84. 268. 282. 288
contenido en $K^+$ 180 corazón
194
efecto vascular 212
efectos, influencia del
cortisol 296 efectos
metabólicos 283 A. 285 C
feocromocitoma 216
funciones 86 glándula
suprarrenal 86 lipólisis 256
reacción de alarma 330
secreción, influencia de la
angiotensina II 184
secreción de insulina 282
segundo mensajero
55 F. 84. 274. 276
shock cardiocirculatorio
218
síntesis 84 síntesis, efecto
del cortisol
272. 296
tipos de receptores 55 F
transporte, tubular 160
vasos coronarios 210 Afasia
370 Aferencias, viscerales
78,
234, 266
Afinidad, moléculas de
transporte 28
Aglutinación, transfusión
errónea 100
Agotamiento 72. 74. 76
central 76 periférico 76
Agotamiento del $O_2$ 72. 74.
130 aumento de las
necesidades
de $O_2$130
diferencias entre los
órganos 130 músculo
cardíaco 210 músculo
esquelético 72 Agregación,
plaquetas 102 Agua de
oxidación 168 Agudeza
visual 346. 348.
354, 358
Aire, composición 107 A, 385
Aire espiratorio, composición
107 A Aire respirado,
composición
107 A
Aire respiratorio, limpieza 110
Aireación, u. Pulmón Ajuste
de tono, audición 368 AL II
314 Alanina. secreción de
glucagón 284
Albúmina, υ. Proteínas
Albúmina 92 filtración
renal 154 presión,
oncótica 208 reabsorción
renal 158 transporte
$T_3A_4$ 288
unión de la bilirrubina
250
unión de testosterona 30
unión del calcio 290
Albúmina ligadora de corti;
268
Alcalosis 142 calcio sérico
290 concentración
plasmática
de $K^+$ 180
hipopotasémica 172. ISl
metabólica (= no
respiratoria) 142
reabsorción renal de
fosfatos 178
respiratoria 142, 144 en
la respiración en la
altura 136
vómitos 238 Alcohol,
contenido en
*energía* 226
Aldosterona 162. 170. 18;
y ss.. 184,216
antagonistas 172
contenido en $K^+$ 180 y sí
estructura 183 D
receptor 172
glucocorticoides 296
secreción 183 D síntesis
294 transporte de $Na^+$,
intesti
262
Alérgenos 98 y ss. Alergia
100 reacción inmediata
100 reacciones de tipo
retardado 100 shock
anafiláctico 218 Almidón,
digestión 236,
258
Almohadilla 184
Alodinia 318
Alteraciones del ritmo
cardíaco 180. 200
Alteraciones en la localizad
de las palabras 370
Alteraciones respiratorias
obstructivas 118
restrictivas 118 Alvéolos
estructura 106 intercambio
de gases 120
124
inhomogeneidad 122
superficie 118 tensión
superficial 118 tiempo de
contacto con 1;
sangre 120
tipos celulares 118
vías de difusión 120
Ambliopía estrábica 360
Amenorrea 230

Amida peptídica parecida a
glucagón (GLP-I) 230
Amígdala (*cuerpo* amidaloideo)
310. 330. 336
a-amilasa 246. 258
páncreas. pH óptimo 258
salival 236
Amilopectina 258
Amilorida 172
Amilosa 258
Aminoácidos
absorción intestinal 258. 262
almacenamiento 284
efecto sobre el píloro 240
esenciales 226
gluconeogénesis 282 y ss.
metabolismo, efecto del
cortisol 296
riñones 156 y ss.
secreción de glucagón 284
secreción de insulina
282 y ss.
transmisores 55 F
Aminoaciduria 158, 258
Aminopeptidasas 258
túbulo renal 158
Amnesia 337
Amoníaco (NH3)
difusión 22
eliminación renal 174
secreción tubular 156, 174
y s.
síntesis 176
5'-AMP 276
Amperio 375
Amplitud de acomodación 346
Ampolla, conducto
semicircular 342
Anabolismo
insulina 284
STH 280
testosterona 306 Anafilaxia
100 Analgesia 318
Anastomosis arteriovenosas.
224 Andrógenos
300. 306
glándulas suprarrenales 296
síntesis 294. 306
folículos 300
Androstenodiona 300
Anemia 226
células falciformes 92
hipercrómica 90
hipocrómica-microcítica.
deficiencia de hierro 90
perniciosa 260 Anemia de
células falciformes
92
Anergia 98 Angina de
pecho 318
ECG 198
Angiotensina 1 184
pulmones 106
Angiotensina II148. 170, 184
efectos 184, 212, 216 papel
en la hipertensión 216
receptores 184 secreción de
aldosterona 182 segundo
mensajero 274 síntesis, renal
158 Angiotensinógeno 184
efecto del cortisol sobre la
síntesis 296
Angstrom 372 Anhidrasa
carbónica 236 eritrocitos
124 estómago, células de
reserva 242
inhibición 142, 172. 344
tubular renal 174 Anillo de
Landolt 349 A Ano 264
Ánodo 50 Anomalía de la
visión del
verde 356
Anomaloscopio 356
Anoxia, u. Hipoxia 130
Antagonistas de la
angiotensina 184
Antagonistas del $Ca^{2+}$ 194
Antecedente de
tromboplastina plasmática
(ATP) 102 Anticodón 8, 10
Anticoncepción 300, 303
Anticuerpos 94 Antidiuresis
164, 166 Antígeno 94 DT
(dependiente del timo)
98
incompleto 100 IT
(independiente del timo)
96,98 Antígeno
asociado a la
función del linfocito 1
(LFA-I) 98
Antipirina, indicador 168 $a_2$-
antiplasmina 104 Antiporte,
definición 26 o^-antitripsina
104 Antitrombina 111 104
Antro 240 Anuria 164 Aorta
188 intensidad de la corriente
190. 191 A presión 190
influencia sobre la función
cardiaca 204 sensores de
presión 214 velocidad de la
corriente 190 Aparato,
yuxtaglomerular 172. 184
Aparato de Golgi (complejo
de Golgi) 12
células 328
órganos 316 Aparato
óptico 344 Aparato
yuxtaglomerular
172, 184
Aparición de reflejos.
motoneuronas *a* 320
Apnea 108. 132
Apolipoproteína 92, 254
Apomorfina 238 Apoptosis
98, 272. 300
Apotransferrina 90, 92
Aprendizaje 336
motor 326 Aprotinina
105 C AQP. u.
Acuaporina Arco *reflejo*
78 Área, cerebral,
corteza
postrema, quimiosensores
238
pretectal 359 Áreas de
Brodmann 310 Arginina
174, 226. 258, 282
secreción de glucagón 284
síntesis, renal 148 Arginina-
vasopresina (AVP).
u. Antidiuretina
ARN 8
ARNasas. páncreas 246 ARN
polimerasas 8 Aromatasa
300, 306 Arquicerebelo 326
Arreflexia 328 Arrestina 350
Arritmia
absoluta 200
cardíaca 200, 218
Arritmia sinusal 200
Arsénico (As) 226
Arteria
arcuata 150
carótida, presosensores 214
interlobulillar 150
pulmonar, presión 190
feto 221 B
Arteria pulmonar 186 Arteria
umbilical 220 Arterias 188
Arterias bronquiales 186
Arteriosclerosis
arteria coronaria 210
hipertensión 216 Asa de
Henle, u. Riñon Ascitis 208
Asma 100, 118 Aspartato
174, 258
segundo mensajero 55 F
tipos de receptores 55 F
Aspirina® 104, 318
Astigmatismo 346 Astrocitos
338 Astronáutica 136 Ataque
de Adam-Stokes 200 Ataxia
328 Atelectasia 118 Atención
326, 336 automatizada 336
dirigida 336 EEG 332
Atenolol 87 B Aterosclerosis,
*v.* Arteriosclerosis
Atmósfera 374 ATP
(adenosinafosfato) 41, 72
creatinafosfato 228 entalpia
libre estándar de la
hidrólisis 41 epitelio
tubular 154 fuentes de
energía en el
músculo 72
función cotransmisora 84
función de transmisor 86
ganancia, glucosa 73 B
síntesis 12
aerobio 39 C transporte,
activo 26 vasos coronarios
210 ATP (antecedente de
tromboplastina plasmática)
102 ATPasa $Ca^{2+}$ 17 A, 17
B2,
26, 36, 292
corazón 194 fibras
musculares 64 renal
178
ATPasa $Na^+$-$K^+$ 26, 28, 180
absorción de sal en el
intestino 262 células de
reserva gástrica
242
ciclo de transporte 26 efecto
$T_3XT_4$ 288 fosforilación 26
glucósidos cardiacos 26
hiperpolarización 46
inhibición, miocardio 194
músculo cardíaco 194
ouabaina 26 potencial de
reposo 44 tubo colector renal
180 túbulo renal 154, 156,
162 ATPS (presión de $H_2O$
saturada a temperatura
ambiente) 112
Atriopeptina (= ANF; = ANP)
152, 162, 170, 182, 218
liberación de aldosterona
182
receptor 268, 278 Atrofia,
compensadora 272
Atropina 82
transporte tubular 160
Audición 362 y ss. biauricular
368 corteza auditiva 368
refuerzo coclear 366, 368
sensores 364 y ss. sordera
364, 366 territorio auditivo
362 umbral 362. 366, 368
vías auditivas 368, 370
Audición dirigida 368
umbral 368
Audiografía umbral 366
Audiómetro 366
Aurícula, u. Corazón
Autoanticuerpos 100
receptor de TSH 288
Autofagia 12
Autofagosoma 12
Autofosforilación,
tirosincinasa de los
receptores 278
Autorreceptores 86
presinápticos 52, 82, 146
Autorregulación 4 circulación
de los órganos
212
efecto biogénico 212
metabólica 212 tubo
digestivo 232 vasos
coronarios 210 aVF
(derivación del ECG) 196
Avitaminosis 226 aVL
(derivación del ECG)
196 AVP (arginina-
vasopresina),
u. ADH aVR
(derivación del ECG)
196
Axolema 42
Axón 42
Ayunas 282
síntesis de $T_3$ 288 Azúcar,
u. Sacarosa, oligo y
polisacáridos
Azúcar de caña,
*v.* Sacarosa 258 Azúcar
de la leche (lactosa)
258
Azúcar en sangre, *v.* Glucosa,
concentración plasmática
Azul de Evans, indicador 168

B

Bacterias, defensa 94. 242
defensa inmune 96, 98
intestino 232, 240, 250
Bacterias de Doderlein 302
Balance mínimo, nitrógeno
226 Barbitúricos,
tubulares
secreción 160
Bares (unidad de presión) 374
Barotrauma 110, 134
*Bañera* hematoencefálica 18
126, 230, 238, 280, 310,
330 *Barrera* hematotesticular
306 Barrera
placentaria,
inmunoglobulinas 92
Bases, ADN 8 Bases tampón
140
concentración 138, 142
Bases tampón. determinación
146 Bastones (=
fotorreceptores)
344, 350 adaptación
352 máximo de absorción
de luz
356
Batracotoxina 47 B Bazo
destrucción de eritrocitos
88
eritropoyesis fetal 88 BDGF
(factor de crecimiento
derivado del encéfalo) 338
Beber, u. Sed Beriberi
226 BEU (yodo
extraíble con
butanol) 288
Bicarbonato
concentración en sangre
estándar 142
determinación 146
reales 142
determinación 146
valores normales 142. 146
epitelio gástrico 242
excreción 138, 142, 144,
172. 176 en la
respiración en altura
136
intercambio con cloro 124
pérdidas, diarrea 262
reabsorción, renal 156, 174
saliva 236 secreción
glándulas salivales 236
páncreas 246 vías biliares
248 síntesis
metabolismo de los
aminoácidos 176 renal 145
B2 sistema tampón 138
transporte de $CO_2$ en la
sangre

Bicarbonaturia, osmótica.
diuresis 172 2,3-
bifosfoglicerato (2,3-BPG)
128
Bilirrubina 248, 250
Bilis
componentes 248
excreción de bilirrubina 250
excreción de hormonas
esteroideas 294
función excretora 248
Biliverdina 250 Biotina
260
Biotransformación 232. 250
Bit 312
β-bloqueantes, u. Receptores
adrenérgicos. antagonistas
Bloqueo auriculoventricular
200 Bloqueo de rama,
excitación
cardiaca 200 BMALl
334 Bocio 272, 286 Bomba
muscular 204 Bombas iónicas
(ATPasas)
26 Borrachera de la
profundidad.
buceo 134
Bostezo 132
Botón terminal, neurona 42
Bradicardia 200 Bradicardia
sinusal 200 Bradicinesia 326
Bradicinina 184, 208, 214,
318
glándulas salivales 236
segundo mensajero 276 vasos
coronarios 210 Bradipnea
108 Bronquios 370 epitelio
mucosecretor 110 inervación
vegetativa
79 y ss.
Bronquitis 118 BSC
(cotransportador
sensible a bumetanida) 162
reabsorción de amoníaco
176
BSEP (bomba de exportación
de sales biliares) 248.
250
BTPS (presión saturada a
temperatura corporal) 112
Buceo 134
intoxicación por $O_2$ 136
Bulbo olfatorio 340 Bulbo
raquídeo 310, 322
«centro» circulatorio 214
centro del vómito 238

generador del ritmo,
respiración 132
Bumetanida 172 a-
Bungarotoxina 56 Byte
312

$Ca^{2+}$absorción, intestinal 262,
278, 290
acoplamiento
electromecánico 62, 64,
194 captación 290
citosólico, músculo 63 B
liso 71 B
coagulación de la sangre 102
concentración citosólico
36, 236 efecto de la
adrenalina 87 B
efecto de la
noradrenalina 87 B
fotosensores 350,
352
músculo cardíaco 194
músculo liso 70
oscilación 36
transmisión adrenérgica
84
extracelular 36, 46 fibras
musculares 62, 64
194
neurona 336, 338 señal
intracelular 30 terminaciones
nerviosas 50 concentración
plasmática
178
depósito, intracelular 10, 36
excreción 178, 290 función
de las células
cardíacas 194
necesidades 226 potencial
de equilibrio 44
proteincinasa II dependiente
de calmodulina 36, 50
reabsorción paracelular 172
renal 156
regulación celular 36
sensores 36 tercer
mensajero 276 unión a
proteínas
plasmáticas 178 $Ca^{2+}$, *v.*
Calcio CaBP (proteína ligadora
de
calcio) 262 Cadena
ligera 60 Cadena ligera,
miosina 60 Cadena
respiratoria 12, 73 B3

Cafeína 276
Caja torácica 108
Cal, unidad de medida 374
Calambre muscular 76
Calcidiol (25-OH-
colecalciferol) 158, 292
Calcio concentración en el
suero
290
excreción renal 178 ionizado
290 unido en complejos 290
unión a proteínas 290
Calcio, *v.* Cale Calcio, u. $Ca^{2+}$
Calciol (= colecalciferol
= vitamina $D_3$) 226, 292
Calcitonina (CT) 36, 37 C2
274, 286, 290, 292 péptido
relacionado con el gen
(CGRP) 214, 234, 306
Calcitriol (1,25[OH]
2-colecalciferol) 148, 158,
262, 268, 290 y s
deficiencia 292 1-
hidroxilasa 158 influencia
de la PTH sobre
la síntesis 290
receptor nuclear 278
Cálculos biliares 248
ictericia posthepática 250
Cálculos con logaritmos 380
y s.
Cálculos urinarios 158, 178
Caldesmón 70 Calicreína
104, 214
glándulas salivales 236
Calmodulina 36. 276 278
336
fotosensores 350 músculo liso
70 Calor, unidades de medida
374 Calor por radiación 222
Cabria, unidad de medida 374
Calorimetría 228 Calorímetro
de combustión
228
Cámaras oculares 344
Cambio de potencial 47 B
Cambio de voz 306 cAMP
(adenosina monofostato
cíclica) 236, 274
efectos 274
segundo mensajero 274
transmisión adrenérgica 84
TSH 286 Campo, de
recepción 314,
354
Campo receptor 314, 354
corteza visual 354 vías
visuales 354

Campo visual 358
binocular 360 Canal central
310 Canal cervical 308
Canales de $Ca^{2+}$ activación
276 células pilosas 342
conductividad, receptores
de $GABA_B$ 320 control
36 fotosensores 348
inhibición 84, 276
musculatura 62 músculo
cardiaco 63 B3,
65 D, 194 células del
marcapasos
192 controlado por
potencial
194
sensible a rianodina 194
receptores β-adrenérgicos 85
renal 178 Canales de $K^+$
activación, receptores <x-
adrenérgicos 84 células de
reserva, gástrica
242 conductividad,
potencial de
acción 46 células
marcapasos,
corazón 192 células
pilosas 342 potencial de
reposo 44 receptores
GABAg 320 control por la
proteína G
276
controlados por potencial 46
renal 162, 180 Canales de
los colores
opuestos 356
Canales de luminosidad,
356
Canales iónicos 32, 34
capacidad de apertura 34
conductividad 32 control
34, 276 controlados por
ligando 34,
'5 5 F Canalículos, υ.
Conductillos
biliares 248
Cante 370
Capacidad de abstracción 336
Capacidad de acoplamiento,
testosterona 306 Capacidad
de apertura, canales iónicos
34 Capacidad de difusión 22
Capacidad de $O_2$ 128
Capacidad de rendimiento,
corporal 76
determinación 76
medida para 74

Capacidad en un segundo
espiratoria (FEV]) 118
relativa 118 Capacidad
pulmonar, total
112, 113 A Capacidad
residual, funcional
(CRF) 112, 114. 116
Capacidad tampon 140
Capacidad vital 112 forzada
(CVF) 118 Capacitación 302,
308 Capa molecular 326,
328 Capilares, u. Capilares
sanguíneos
Capilares pulmonares 106
Capilares sanguíneos
intercambio 208, 377
permeabilidad 377 presión,
pulmón 208 presión
sanguínea 209 B procesos de
difusión 208 propiedades
188 Cápsula de Bowman 148
Captopril 184 Cara de
máscara 326 Características
sexuales femeninas 302
masculinas 306 Carbamato,
transporte de
$CO_2$ en la sangre 124
Carboxilesterasa, inespecifica
246, 252, 256
Carboxipeptidasas 258
Cardias 240 Cariocitos 88
Cariolinfa 8 Carnosina 158
Carotinoides 350 CART
(transcrito regulado por
cocaína y anfetaminas) 230
Cartílago 280 Cascada de las
cinasas 274 Catabolismo,
cortisol 296
glucagón 284
Catalasa 14. 94
Catarata 346, 358
Catecolamina-O-
metiltransferasa (COMT) 86
Catecolaminas 84, 268, 274
receptor, tipos 55 F
Cátodo 50
cBAT (transportador de
ácidos biliares canalicular)
248 CBG (= globulina
ligadora de cortisol =
transcortina) 296
CCDA (citotoxicidad mediada
por células dependiente
de antígenos) 96

C-cinasa, u. Proteincinasa C
CCK (= colecistocinina) 230
234, 240
corteza cerebral 332
esófago 238 estómago
242 receptores
estómago 242
hipotálamo 330
páncreas 246 tipos 55
F
secreción pancreática 246
segundo mensajero 55 F,
276
vesícula biliar 248 CD
(cluster de diferenciación)
Ceguera 358 Ceguera
nocturna 226, 350,
352
Célula(s) dendríticas 96
desdiferenciación 272
diferenciación 272
migración 30, 58
neuroendocrina 266
organelas 8 y s. origen y
función 8 y ss.
presentadoras de antígeno
(CPA) 96
tipos, retina 358
Células A. islotes de
Langerhans 282, 284
Células accesorias, gástricas
240
Células amacrinas 344, 354
Células asesinas células T
asesinas 98 naturales 94, 96
Células B (u. Linfocitos)
islotes de Langerhans 282
Células bipolares, retina 344
Células bipolares activadas 354
campo central 354
células ganglionares 354.
358 Células bipolares
inactivadas
354
campo central 354 células
ganglionares 354.
358
Células C, parafolicular 36
Células caliciformes 244, 264
Células D estómago 242
islotes de Langerhans 282.
284
Células de Cajal 240. 244
Células de la capa granulosa
bulbo olfatorio 340 cerebelo
326. 328 Células de la
granulosa 300 Células de
Langerhans 96

Colesterol 14, 268, 303
células de la vesícula 248
cristales 248 depósito 255
B fuentes 255 B heces 256
LDL 254 lipoproteínas 254
síntesis 256 síntesis de
hormonas
esteroideas 294
vesícula 248
Colesterol-7d-hidroxilasa 248
Colículo inferior 368
superior 326, 358, 368
Colina
terminaciones nerviosas 82
transporte tubular 160
Colipasas 252 Coloide,
tiroides 286 Colon Colon (u.
Intestino grueso,
u. Intestino) 264
absorción de agua 262
secreción de K$^+$ 262 Color
del sonido 362 Colores
complementarios
356
Colores del espectro 356
Columnas de dominancia.
Ocular 358
Columnas de orientación 358
Combustión 218
Compensación, renal 144
Complejo antígeno-
anticuerpo 98 alergia 100
Complejo celular de Meissner
314 Complejo de
ataque de
membrana, sistema del
complemento 96 Complejo
fusimotor 316 Complejo
mayor de
histocompatibilidad (MHC) 96
Complejo motor migratorio
(CMM) 240
Complejo troponina-
tropomiosina 64
Comportamiento defensivo,
hipotálamo 330
Comportamiento sexual 330
COMT (catecolamina-O-
transferasa) 86
Concentración fraccionada, u.
Fracción unidad de medida
376 Concentración de H$^+$
sangre 138 valores normales
142
Concentración de K$^+$,
intracelular 26, 44
Concentración de masa 376
Concentración de sustancias,
unidad de medida 376
Concentración de urea
(u. Riñon) 164
alteraciones 166
Concentración estándar de
bicarbonato 142
medición 146
Concentraciones de equilibrio
32 Concepción
308
prevención 300, 303
Concepto de valor 336
Conciencia 322, 336
Conducción aérea, del sonido
364
Conductividad 22
Conductividad (g) 46 eléctrica
22 hidráulica 24 iones *(u.* en
cada tipo de
ion) 32 Conducto
arterioso 220
abierto 220 coclear
364 deferente 308
de Hensen 364
venoso 220
Conducto de Schlemm 344
Conducto semicircular 342
Conectina (= fitina) 60, 66
Conexina 16 y s., 19 C
Conexón 16 y s. Conjugado
de glucurónido secreción
tubular 156, 160
transportador 250 Cono
axónico 46 Conocimiento
del yo 336 Conos (u.
Fotosensores) 344,
348, 350 adaptación
352 máxima absorción de
luz
356 Conservación del
calor 222 y s.
influencia nerviosa 225 D
Consolidación, pensamiento
336
Consonantes, producción 370
Constancia de la forma 356
Constancia de la magnitud,
percepción visual 356
Constante de disociación 378
y s.
Constante de equilibrio 40
Constante de Faraday (F) 22,
32
Constante de semisaturación
(KM) 28
Constante de velocidad, de
una reacción química 40
Constante general de los
gases$^8$ 20, 24, 32 Contenido
en calcio 178, 290 Contenido
en electrólitos 168
y ss.
Contenido en K$^+$ 180
Contenido en sal, regulación
170
Contracción de choque 66
Contracción de tipo
todo-o-nada, corazón
192
Contractilidad, corazón 194
Contractilidad cardíaca 204
influencias 194, 296
Contractura, músculo
esquelético 66
Contractura por K$^+$, músculo
esquelético 66
Contraste 312, 328, 340, 368
retina 354 vías auditivas 368
Contraste simultáneo 354
Contraste sucesivo 352
de colores 354
Contratransporte 26 Control
de la circulación efecto de
bayliss 212 hormonal 212
local, metabólico 212
neuronal 214 papel del
simpático 214 Convección 24
pérdida de calor 222
Convergencia 358
Cooperatividad, positiva,
hemoglobina 128
Coprostanol 256
Corazón 186 y ss.
aurícula, receptores de
distensión 214
autonomía (autorritmia) 192
contracción auricular 190
contracción todo o nada
68, 192 curva de
retracción elástica
202 defecto del septo
auricular
220
deficiencia de volumen 218
diagrama de trabajo 202
diagrama presión-volumen
68, 202
disminución de Ia
ventilación 190, 204
duración de la diastole 190
excitación, alteraciones
electrolíticas 198
alteraciones del ritmo
180, 200
Corazón *(cont.)* bloqueo AV
200 bloqueo de rama 200
ECG 196 ectopía 200
extrasístoles 200 fase
vulnerable 193 A,
200
frecuencia-inotropía 204
influencias nerviosas 194
inotropía 194, 204
marcapasos 192
potenciales 192
potencial de acción 58,
192
receptores colinérgicos 82
reentrada 194, 200 ritmo
AV 192 tiempos de
transmisión
195 C
fase de esfuerzo 202 fases
de acción 190 fibrilación
auricular 200 flúter
auricular 200 fracción de
eyección 190 mecanismo
de
Frank-Starling 68
origen de Ia excitación 192
alteraciones 200
peso, deportistas
entrenados 77 C
poscarga 204 potencial de
acción 193 A precarga 204
presión auricular 190
presión ventricular 190
curva 191 A relajación
204 rendimiento 202
taquicardia auricular 200
transmisión colinérgica 83 B
transmisión de Ia excitación
192
velocidades 195 C volumen
al final de la diastole 190.
202 volumen al final de la
sístole
190 influencia de la
presión
aórtica 204 volumen
cardíaco, υ. Gasto
cardíaco volumen latido
186. 190,
202
determinación 106
entrenamiento físico 76
máximo 77 C deportistas
entrenados 77 C
regulación 204
Córnea 344. 346
Corona radiada 308
Corpúsculos deMalpighi,
renales (i$^1$ Riñon, glomérulol
148 Corpúsculos dePacini
314 Corpúsculos deRuffini
314 Corpúsculos epiteliales
290 Corpúsculos nucleares 8
Correlación 381 y s.
Corriente continua 50, 375
Corriente de Ca$^{2+}$, miocardio
194
Corriente de calor externa
222 interna 222,224
Corriente de intercambio 50,
375 Corriente de
K\ placa
motora terminal 56
Corriente de placa terminal
56
Corriente iónica 32, 375
Corriente retrograda, venosa
204
fuerzas que determinan 204
respiración 204 ventilación
artificial 110 Corteza cerebral,
u. Encéfalo,
corteza
renal, u. Corteza renal
Corteza, υ. Encéfalo
cerebelo 326
Corteza, u. Encéfalo y riñon
Corteza cerebral, u. Encéfalo
Corteza de asociación 324,
328, 336
Corteza encefálica 332, 336
Corteza olfatoria 340 Corteza
visual 356 Corticoliberina. i/.
CRH Corticosterona 182
síntesis 294
Corticotropina, ΰ. ACTH
Cortisol 92, 182, 272, 280
efecto, permisivo 296 efectos
metabólicos 283 A,
285 C estrés 296
hipotálamo 330 lipólisis 256
lugar de síntesis 296 reacción
de alarma 330 transporte en
sangre 296 Cortisona 296
Cortocircuito 120
arteriovenosol22 derecha-
izquierda 220 izquierda-
derecha
220 Cotransmisor 52,
84 y ss.,
326 Cotransporte.
definición 26
Cotransporte H+-fosfato 17 B2
Cotransporte H$^+$-piruvato
17 B2 COX
(ciclooxigenasa) 104
242, 269 CPA (células
presentadoras
de antígeno) 96, 98
CPM (corteza premotora)
324 CR (cociente
respiratorio)
120
Creatina 72
Creatina fosfato 72, 76, 228
entalpia estándar libre 41
provisión muscular 73 B
Creatinina, aclaramiento
endógeno 152
Crecimiento 330
hormonas 282 insulina
284 somatotropina 282
T$_3$A,, 288 Crecimiento
corporal,
*u.* Crecimiento Cresta,
conducto semicircular
342
Crestas, mitocondrias 12
Cretinismo 288 CRF
(capacidad residual
funcional) 114
CRF, υ. CRH
CRH (corticoliberina, CRF)
230, 269, 272, 280
nacimiento 304 placenta
304
receptores, hipotálamo 330
secreción, efecto de la
interleucina 296 segundo
mensajero 274 síntesis de
cortisol 296 Criptas
intestino delgado 244, 262
intestino grueso 264 Criptas
de Lieberkühn
(glándulas intestinales)
244, 262
Cristalino, ojo 344 y ss.
Cromatina 8 Cromo (Cr) 226
Cromosoma X 8, 307 B, C
Cromosoma Y 8, 307 B, C
Cromosomas 8
separación 306
Cronotropía, corazón 194
CSR, *v. Corteza* suprarrenal
CT (calcitonina) 292 Cuerpo
amigdaloideo 310, 330, 336
geniculado lateral (CGL)
356, 358
geniculado medial (CGM)
368

Cuerpo calloso, cerebro 310
Cuerpo cavernoso 308
Cuerpo lúteo (amarillo) 298,
**300**
embarazo 304 síntesis de
progesterona
**303**
Cuerpo vitreo 344
opacificación 136 Cumarina
104 Cúpula, conducto
semicircular
342
Curare 56, 110 Curva
corriente/voltaje 33
B3, 34 Curva de
respuesta al $CO_2$
132
Curva de retracción elástica
músculo esquelético 66
pulmón y tórax 116
ventrículo cardíaco
202
Curva de tampón 380 B
Curva de unión del $CO_2$
«fisiológica» 126
influencia de la saturación
de $O_2$126
Curva de unión del $O_2$
hemoglobina fetal 220,
129 C
mioglobina 129 C
sangre 128
CVF (capacidad vital forzada)
118

DAG (1,2-diacilglicerina) 36.
82, 274. 276
Dalton (Da), unidad de
medida 374
Daltonismo 352, 356
$Dav_{o2}$ (diferencia
arteriovenosa de $O_2$) 107 A
DBP (proteína ligadora de
vitamina D) 158, 292
Decarboxilasa de los
aminoácidos L 84
Décima potencia, cálculos
con 380 y s.
Decurarinización 56
Defecación 264 Defensa, υ.
Defensa inmune Defensa
inmune 94 específica celular
96 humoral 98 inespecifica
94 presentación de antígenos
96
respuesta secundaria 100 tubo
digestivo 232 Defensina 96
Deficiencia de calcio 290
Deficiencia de $K^+$ 180 Déficit
de $O_2$ 72 Deglución 132, 238
y ss..
240. 320
Degradación 8 y s. 7-
dehidrocolesterol 292
Dehidroepiandrosterona
(DHEA) 304 glándula
suprarrenal 296 Delección,
clonal 94 Dendritas 42
Deporte 74 y s. intercambio
de energía 72,
226
Depósito de $Ca^{2+}$
fibras musculares
esqueléticas 60 $IP_3$
276 miocardio 194
Derivación de Einthoven,
ECG 196, 198
Derivación de Goldberger
(ECG) 196. 198
Derivación de Hamburger
124 Derivación de
Wilson (ECG)
196 Derivación en
la pared
torácica (ECG) 196
Derivaciones de las
extremidades, ECG 196
Derivado de tirosina,
hormonal 268
Dermatitis de contacto 100
Dermografismo 214
Desarrollo del óvulo 298
Desarrollo esquelético, STH
280 Desarrollo sexual
298, 306
retrasado 288
Desdiferenciación, células 272
Desensibilización 52, 276,
318
sensores del olfato 340
Desfibrilador 200
Desinhibición 340 núcleos
motores del tálamo
**326**
Deslizamiento de filamentos
músculo estriado 62 músculo
liso 70 Desmina 14
Desoxicolato 248 11-
desoxicorticosterona 182
Desoxi-Hb 128 Desoxirribosa
8 Desplazamiento temporal
334
Despolarización músculo liso
70 potencia] de acción 46
Despolarización 46
Despolarización sostenida,
músculo esquelético 56, 60
Desrepresión 8 Desyodasa
286, 288 Deuda de $O_2$ 72
Deuteranopsia 356 α-
dextrina limite 246, 258
DHEA (dehidroepiandroste-
rona) 304 DHEA-
sulfato 304 D-hormona, u.
Calcitriol DHPR
(dehidroepiandroste-
rona) 63 B, 65 D DHT
(5a-dihidrotesterona) 306
Diabetes
insípida 166, 218 mellitus
142, 158, 218, 284 coma
218
diuresis osmótica 172 tipo
II, en la obesidad
230
Diabetes, *v.* Diabetes mellitus
Diabetes esteroidea 296 1,2
diacilglicerina (DAG) 36,
84, 274, 276 transmisión
adrenérgica 84
Diadococinesia 328
Diafragma 108 Diagrama
presión-volumen corazón 68
pulmón y tórax 116
Diapedesis 94 Diarrea 142,
262, 264 alteraciones
acidobásicas
138 contenido en sales
y agua
173 B
deficiencia de lactasa 258
Diastole, corazón 190
Dicarboxilato, transporte
tubular 158, 160
Diencéfalo, *v.* Encéfalo
intermedio
Diferenciación, celular 272
Diferenciación sexual 306
Diferencia de $O_2$ alvéolo-
arterial 122 arteriovenosa
74, 106, 130 Difusión 20
«facilitada» 22 fuerzas de
tracción 20, 22 gases 22 neta
20
no iónica 22, 156, 176
pared capilar 208 «simple»
20 unidireccional 20
Difusión de $K^+$ 32 Difusión
de $O_2$. tejidos 130 Digestión
236 y ss. Digestión de la
maltosa 246
158 Digestión de la
maltotriosa
246, 258
Digital 194
Dina, unidad de medida 374
Dineína 58 Dinorfina 86.
318 Dioptría 346
Dióxido de carbono, u. $CO_2$
Dipeptidasas 258 Dipéptidos
*(v.* Péptidos) Dirección del
sonido 370 Disacáridos,
digestión 258 Disartría 328
Dismetría 328 Disnea 108
Disolvente 24, 156, 162
Distancia de difusión 20
Distancia focal 346
Distensibilidad pulmón y
tórax 116, 118
medición 112 vasos
sanguíneos 188 influencia
sobre la amplitud de la
presión arterial 206
Distribución del $K^+$ 284
Distrofina 60 DIT (restos de
diyodotirosilo)
286
Diuresis 164. 172 contenido
en sal y agua
173 B
osmótica 172, 176
influencia sobre la
excreción de $K^+$ 182
Diuresis de agua 164. 172
excreción de urea 166
máxima 166 Diuresis por
presión 170,
172
Diuréticos 172, 218
ahorradores de $K^+$ 172
efecto sobre la reabsorción
de $Ca^{2+}$ 178 osmóticos
172 perdedores de $K^+$ 192
secreción tubular 156. 160.
172
Diuréticos de asa 172, 178
División meiótica 306 origen
de los
espermatocitos 306
óvulos
primaria 300
secundaria 308
División celular 8
DMID (diabetes mellitus
insulino-dependiente) 284
DMNID (diabetes mellitus no
insulino-dependiente) 284
Doble hélice 8
ADN 8 Dolor (D.
NOCÍ.) 318
calambres musculares 77 D
tono simpático 86 Dolores
del parto 280 Dominio PAS
334 Dominios $SH_2$ 278. 284
Dopamina *(u.* PIH) 84. 268,
269, 280
ciclo menstrual 298
corteza cerebral 332
neurona 330
receptores, estriado 326
segundo mensajero 274
síntesis 84
transmisores 326
Dopamina-hidroxilasa 84
Dromotropía. corazón 194
Duodeno
síntesis de gastrina 234
síntesis de GIP 234
síntesis de secretina 234

$E_1$ (estrona) 300, 302
$E_2$ (estradiol) 298. 300. 302
$E_3$ (estriol) 302
ECG (electrocardiograma)
190. 196 y ss.
alteraciones del ritmo
cardíaco 200
alteraciones electrolíticas
198 coordinación del
ciclo
cardiaco 190
derivaciones 196 y s.
despolarización auricular
196 despolarización de
las
cámaras 196 infarto de
miocardio 198 intervalos
198 origen 196 punta 198
repolarización de las
cámaras 196
segmento 198 tiempo
de transición
aurículo-ventricular
198
tipos de ubicación 198 tiras
198
vector integral 196 vector
sumatorio 196
Ecuación de Fechner 354
Ecuación de Gibbs-Donnan
44
Ecuación de
Gibbs-Helmholtz 38
Ecuación de Henderson-
Hasselbalch 138, 139 140,
146, 379, 389 Ecuación de
Laplace 118 188, 202, 210,
390 Ecuación de los gases
alveolares 120. 136 389
ideal 112 Ecuación de
Nernst 32 44
388
Ecuación de
Stokes-Einstein 20
Edema 208 extracelular
172 intracelular 172 local
302
Edema cerebral 172 Edema
pulmonar 118, 120 122,
132, 144, 172 208
EDHF (factor hiperpolarizante
derivado del endotelio) 214
EDTA (tetraacetato de
etilendinitrilo). inhibición de la
coagulación de la sangre 102
EEG (electroencefalograma)
332, 334
EEG plano 332
11,12-EET
(epoxieicosatrienoato)
214, 269
EF (excreción fraccionada) 152
Efecto ablandador ATP 64
Efecto Bohr 128 Efecto de
Bayliss 212 Efecto de
Fahraeus-Lindqvist
92 Efecto
desencadenante
(gatillo) del $Ca^{2+}$ 62
Efecto gatillo. $Ca^{2+}$, músculo
cardiaco 194 Efecto
Haldane 124. 126 EGF
(factor de crecimiento
epidérmico) 278
Eicosanoides 214. 269. 272.
276
síntesis 269 Eje eléctrico,
tipos de localización 198
Elastasa 246. 258 Elasticidad
116 Electrocardiograma, *υ.*
ECG Electrodifusión 22. 34
Electroencefalograma (EEG)
332

Electroforesis 93 B
Electromotilidad. células
pilares externas 366
Electrotono. fibras del
músculo esquelético 62
Elementos espúreos 226 EIk-
I 276 Embarazo
características Rhesus 100
concentraciones
hormonales 302
confirmación 294. 304
necesidades de calcio 290
presión venosa central 204
proteina ligadora de vitamina
D 292 regulación hormonal
304 vómitos 238 Embolia
104
Embolia gaseosa, buceo 134
Embolia pulmonar 218
Embolia pulmonar, buceo
134
Eminencia mediana 280
Emisión, semen 308
Emisión de semen 308
Emisiones, evocadas.
otoacústicas 366
Emoción 336
sistema límbico 330
Empalme, óptico 346
Enanismo, deficiencia de
$T_3TT_4$ 288 Encefalina
52. 86. 234. 258.
326
Encéfalo (υ. Corteza)'310 y ss.
circulación 186
regulación 212
corteza
aferencias 324 área 1 311
E. 324, 325 C área 2 311
E, 324. 325 C área 3
31IE, 324, 325 C área 4
31IE, 324, 325 C área 5
31IE. 324, 325 C área 6
311 E. 324, 325 C área 7
31IE. 324, 325 C área
22 311 E. 370 área 44
311 E. 370 área 45 31
IE, 370 área Ml 324.
325 C área PM 324. 325
C área SI 318, 322. 323
A área SII 318. 323 A
área SMA 324. 325 C
áreas de Brodmann
311 E campos de
asociación
328, 336
células piramidales 332
cicatrices 338 columnas
332
conexiones intracorticales
332
corteza auditiva 368 de
asociación prefrontal
324 de asociación
sensitiva
324
eferencias 324 estructura
332 flujo sensitivo 322
froníoorbitaria 340
motora 324, 328 motora
primaria (MI) 324 motora
suplementaria
(SMA) 324 organización
332 perirrinal 336
potencial 332 premotora
(PM) 324 prepiriforme
340 sensomotora 370
transmisión de señales
córtico-corticales 324
visual 328, 354, 356,
358
deficiencia de glucosa 242
dominancia hemisférica
337
efecto de los
glucocorticoides 296
glutamaío como transmisor
336
metabolismo 282 tiempo
de supervivencia en
anoxia 130
Encefalografía magnética
(EGM) 332 Endocitosis
12. 28 mediada por receptor
12
riñon 158 tiroides 286
transferrina 90
Endolinfa 342. 364
Endometrio, u. Mucosa
uterina
Endopeptidasas 246. 258
jugos gástricos 242 túbulo
renal 158 Endorfina 280,
318 Endosomas 12
receptores 28 transcitosis 28
Endotelina 212. 280
segundo mensajero 276
Endotelio coagulación de la
sangre
104
función 18 liberación de
NO 82 sistemas de
intercambio
208
Enema 264
Energía, unidad de medida
374
Energía de activación 40
Enfermedad de Addison 182
Enfermedad de Basedow 288
Enfermedad de Caisson 134
Enfermedad de Parkinson 326
Enfermedad del buceador 134
Enfermedad del suero 100
Enfermedades autoinmunes
94
Enfermedades del
movimiento 238
Enfisema 114. 118 Engorde
284 Enmascaramiento,
audición
**362**
Entalpia 38
Enteroglucagón (= GLP-I) 282
Enteropeptidasa 246
Entrenamiento, mantenido 76
Entrenamiento 332
Entrenamiento de la fuerza 76
Entropía 38 Enzima, función
40 Enzima convertidora de la
angiotensina (ECA) 184
EpETrE (= epoxieicosatrienoato = EE) 269 Epífisis
334 estrógenos 302
testosterona 306 Epilepsia.
EEG 332 Epitelio,
características 18 Epitelio
ciliado 110 Epitelio olfatorio
340 Epitelio pigmentario 344.
350 Epitelio tubular, formación
154 11.12-
epoxieicosatrienoato
(11.12-EET) 214
Epoxieicosatrienoato
(= EpETrE = ET) 214,
269
Eq. unidad de medida 375
Equilibrio, corporal 328
Equilibrio, tubuloglomerular
166 Equilibrio
acidobásico 138,
142
alteraciones 142. 146. 176
hígado 176 mecanismos
compensadores 142
regulación 142 riñon 174
Equilibrio de difusión 20
Equilibrio de filtración 152
Equilibrio de flujo 41
Equilibrio de los gases
alveolares 120. 136
Equivalente 74. 106
Equivalente, calórico 228
Erección 214
Erg, unidad de medida 374
Ergocalciferoi (= vitamina 02)
292
Ergometría 76 Ergometria en
bicicleta 76 Ergometría en
cinta 76 Errtroblastos 90
Eritrocitos 88
falciformes 92
metabolismo 282
Entropoyesis 90
acido fólico 90
cobalamina 90
comportamiento en la
altura 136
ineficaz 90 Eritropoyetina
88, 148, 218
receptor 278
Escala media 364
timpánica 364. 366
vestibular 364. 366
Escalofríos 224
Esclerótica 344
Escorbuto 226 Escotoma
358 Escritura 336
Escualeno 294 Escuchar
368 Esfingomielina 14
Esfínter
esófago 238
precapilar 188
Esfínter anal 264
Esófago 238 y ss.
derivación ECG 196
esfínter 238 y s.
presión pleural, medida 108
Espacio aéreo 370 Espacio
*aéreo, voz* 370 Espacio
extracelular (EEC) 168
función 4
Espacio intercelular 168
Espacio intersticial 168
Espacio intracelular (EIC) 168
Espacio muerto
funcional 114. 122
aumento 120
respiración 114, 120
respiración artificial 110
tubo respirador 134
ventilación 106
volumen (VD) 114
Espacios de Nuel 364
Espacios líquidos del
organismo 168
medida 168
Esperma 306
efecto de los estrógenos 302
fecundación 308
motilidad 30. 58
útero 302 y s.
Espermátides 306
Espermatocito de *primer*
orden 306
Espermatogénesis 306
Espermatogonias 306
Espermatozoides 306
Espigas, u. Potencial de acción
Espinocerebelo 326
Espiración 108
diferencia de presión 108
músculos 108
trabajo 116
Espirómetro 112. 116
Espironolactona 172
Estado estacionario 41
Estafilocinasa 104
catarata 346
glaucoma 344
Estancamiento de la sangre
102
Esteatolítos 342 Estercobilina
250 Estercobilinógeno 250
Ester de colesterol 252, 256
LDL 254
iipoproteina 254
Estereocilios 342
Estereognosia 314
Estimulo
adecuado 312
calidad 312
transducción 312
transformación 312
Estímulo luminoso, elaboración
retiniana 354 Estímulos
para la lactancia
280
Estímulos respiratorios 132
Estómago 240
digestión proteica 258
distal 240
efectos de los
glucocorticoides 296
estructura 240
glándulas 242
lipasas 252
motilidad 240
musculatura 240
proximal 240
secreción, u. Jugo y ácido
gástrico
síntesis de gastrina 234
tamaño 240
úlceras 242
vaciamiento 240 Estornudo
132. 320 Estrabismo 360
Estradiol ($E_2$) 298. 300, 302
concentraciones plasmáticas
302
síntesis 294
testículos 306
Estreñimiento 264
Estreptocinasa 104 Estrés,
liberación de cortisol 296
hiperproiactinemia 303
liberación de CRH 296
Estría vascular 366 Estriado
326 Estribo 364 Estriol ($E_3$)
302, 304 Estrofantina 194
Estrógenos 268. 298 y ss.
ciclo menstrual 298
degradación 302
efecto oral 302
efectos 302
formación 302
placenta 304
síntesis 294 Estrona
(E,) 300. 302
síntesis 294 Estruma 286
Evaporación, pérdida de caloi
222 Exceso de
bases 142
determinación 146 Exceso
de $K^+$ 180 Excreción (u.
Riñon) 160 Excreción de $H^+$,
renal 142 Excreción de $K^+$
180, 182
influencias 182 Excreción
fracciona! (EF) 154
Exocitosis 28. 30
adrenalina 86
constitutiva 30
glucagón 284
proteínas de la saliva 236
tiroides 286 Exopeptidasas
246 Expansión, clonal 98
Exponentes, cálculos con 38C
y s. Expresión
genética 8
regulación 12
Extracción de $O_2$.
*O.* Agotamiento del $O_2$
Extrasístoies 200
Eyaculación 308 Eyaculado
308
formación 306
testosterona 306

F (constante de Faraday) 22.
32
F (flúor) 226 Factor 102
Factor activador de las
plaquetas (FAP) 100,
102

Factor Christmas 102 Factor
de aclaramiento 256 Factor
de crecimiento
derivado de las
plaquetas (PDGF) 102.
278 Factor de
crecimiento
derivado del encéfalo
(BDGF) 338 Factor
de crecimiento
epidérmico (= EGF)
278 Factor de
crecimiento
fibroblástico (FGF) 278
Factor de crecimiento
hepatocitario (HGF)
278 Factor de
crecimiento
nervioso (NGF) 278.
338 Factor de
crecimiento
parecido a la insulina
(1GF-1) 278 Factor
de crecimiento
transformante β (TGF)
278
Factor de Fitzgerald 102
Factor de Fletcher 102
Factor de Hageman 102
Factor de necrosis tumoral
(TNF) α 296 Factor de
ribosilación del
ADP (ARF) 30 Factor
de Stuart-Prower 102 Factor
de von-Willebrand
102. 103 A Factor
estabilizador de la
fibrina (FSF) 102. 104
Factor hiperpolarizante
derivado del endotelio
(EDHF) 214 Factor
intrínseco 260 deficiencia de
cobalamina
90
jugo gástrico 242 Factor
neurotrópico derivado
de las células gliales
(GDNF) 338 Factor
plaquetario 102 Factores de
crecimiento 232 nerviosos
338 tipos de receptor 268.
278 Factores de
transcripción.
activados por hormonas
278, 288 Fagocitos 94
Fagocitosis 12. 28. 94 $^5$F
(grados Fahrenheit) 375 Fallo
cardiaco 218 Falsete 370
FAP (factor activador
plaquetario) 100. 102

Farnoquinona 260
Fas (= CD95) 98
ligando 98 Fascículo de
Tawara, corazón
192 Fase, vulnerable
(excitación
cardiaca) 200 Fase de
contacto, coagulación
de ¡a sangre 103 B2
Fase de distensión, cardiaca
190 en el diagrama de
trabajo
202 Fase de expulsión,
corazón
190. 202 Fase de
eyección, corazón
109. 202 Fase de
llenado, corazón
190. 202 Fase de
proliferación, útero
298 y ss. Fase de
repolarización,
potencial de acción 46
Fase de sueño 334 Fase de
tensión, corazón 190 Fase
folicular 298. 300 Fase lútea
298 Fase luteínica 298. 300
Fase refractaria 46
excitación cardiaca 200
Fe. *u.* Hierro
Fecundación 308
efecto de ios estrógenos 302
Feniialanina 226 Fenilefrina
87 B Feniletanolamina-N-
metiltransferasa 84
Fenómeno de carga posterior
328
Fenómeno rebote 272
Fenprocumón 104
Fentolamina 84
Feocromocitoma 216
Ferritma 90 Feto 220 FEVl
(capacidad espiratoria
en 1 segundo) 118 FF
(fracción de filtración) 24.
152 FGF (factor de
crecimiento
fibroblástico) 278
Fibras de la zónula 344
Fibras de Purkinje 192
potencial de acción 200
Fibras en cadera nuclear 316
Fibras en saco nuclear 316
Filtración glomerular, u. Riñon
Física del sonido 362
Fisiología de las sensaciones,
general 312
Fisiología del rendimiento
72 y ss.

Fitina 262
Floculo 326
Fluidez 92
Fluidez de las lagrimas 344
Flujo de lágrimas 320
Rujo de linfa 209 B
Flúor (F) 226
FNA. *v.* Atriopeptina
Folato. *V*- Acido fólico
Folículo
dominante 298. 300
síntesis de progesterona
303
tiroideo 286
Folículo de De Graaf 298
Folículo primordial 298
Folitropina (FSH) 269
ciclo menstrua! 298
Fon 362 Foramen oval
220
permeable 220
Forescolina
Formación de calor
intercambio de energía 38.
228
sin tiritona 224
Formación de la sangre.
testosterona 306
Formación reticular 322.
328. 340
centro del vómito 238
Formatos 370 Fórmula de
Bohr. espacio muerto 114.
115 A Fosducma 350. 352
Fosfatasa(s) 276
alcalina 250
Fosfatidilcolína (= lecitina) 14,
252
transportador hepatocitario
250
vesícula biliar 248
Fosfatidiletanolamina 14
Fosfatidiiinosito!-4,
5-bifosfato (PlP$_2$) 276
Fosfatidilserina 14 Fosfato
absorción intestinal 262
concentración sérica 290
contenido 290
deficiencia 178. 292
exceso 178
excreción 174, 178
excreción de H" 176
formación de complejos con
el calcio 178
presencia en el ADN 8
reabsorción renal 158
tampón en sangre 138
Fosfato calcico 290
cálculos urinarios 178
Fosfaturia 178

Fosfodiesterasa 276
específica para GMPc 278
Fostolipasa A$_2$ (PL-A$_2$) 246.
252, 269, 276
Fosfolipasa C$_9$ (PLC$_P$) 37 Cl,
82. 84. 276 Fosfolípidos
252 coagulación de Ia sangre
102
en las lipoproteinas 254
membrana celular 14
Fotosensores 344, 346. 348
distribución en la retina 348
potencial de membrana
354
potencial de sensor 354
Fóvea central 344. 348, 358
FPR *u.* Flujo plasmático renal
150 FRA (factor de
ribosilación
del ADP) 30
Fracción
de gases respiratorios 106
unidad de medida 376
Fracción de eyección 190
Fracción de filtración (FF) 24,
152. 389 Frecuencia,
unidad de medida
374 Frecuencia
cardíaca 186.
190, 194 bloqueo AV
200 efecto T$_3$A$_4$ 288
esfuerzo físico 74 fetal 220
influencia de la corriente de
Ca$^2$* 194
influencias sobre 194
máxima 77 C deportistas
entrenados
77 C regulación de
la presión
arterial 4, 218
respiración en la altura 136
shock 218 Frecuencia del
latido.
cardíaco 194
Frecuencia del sonido 362
Frecuencia respiratoria 106.
118
Fructosa
absorción intestinal 258
reabsorción renal 158 FSF
(factor estabilizador de la
fibrina) 102
FSH (hormona estimuladora
de los folículos =
folitropina) 269, 298 y
ss.
ciclo menstrual 298
densidad de receptores 300
hombre 306

liberación pulsátil 300
secreción activina 306 DHT
306 estradiol 306 estrogeno
300 inhibina 300. 306
neuropéptido Y 300
noradrenalina 300
progesterona 300
testosterona 306 segundo
mensajero 274 FSH-RH. *O*-
Gonadoliberina FSR (flujo
sanguíneo renal).
u. Riñon, circulación
Fuerza de la corriente
respiratoria, espiratoria
máxima 118 Fuerza del peso
374 «Fuerza·· tractora 38
Función de fuelle 188. 202
Furosemida 172
Fusomotoneurona,
*v.* γ-motoneurona

AG (entalpia libre) 38 g
(conductividad) (u. para
cada tipo de iones) 32
GABA (ácido
γ-aminobutirico) 34. 52.
284, 320. 326 y s. corteza
encefálica 332 liberación
de GnRH 300 receptores
52, 55, 320
tipos 55 F segundo
mensajero 55 F,
274
Gafas 346 Gaiactorrea 303
Galactosa absorción en el
intestino
258
reabsorción renal 158
Galanina 52. 86
secreción de insulina 282
Galón, unidad de medida 373
Ganancia en altura 136
Ganglio espiral 368
vestibular 342
Ganglios, vegetativos 78. 82
transmisión del estímulo,
83 A
Ganglios básales 310. 324
Ganglios de territorios límite
78
Ganglios espinales 310, 318
Ganglios linfáticos 88 GAP
(proteina activadora de la
GTAsa) 350

Gas alveolar extracción
114 presión parcial 120
Gases respiratorios
(υ. O$_2$ y CO$_2$) 106
Gastrina 234. 240. 242
esófago 238 estómago
234. 240 secreción de
insulina
282
segundo mensajero 276
GCAP (proteina activadora de
la guarnialo ciclasa) 350
GDNF (factor neurotrópico
derivado de las células
gliales) 338 GDP (guanosina
difosfato)
274, 276 transducina
348 Generadores de ritmo
334 Genitales 214. 298,
306 inervación vegetativa
79 y ss.
Gestágenos 303
GFR. u Riñon GH
(hormona del
crecimiento) 280 GH-IH
(hormona inhibidora de la
hormona del crecimiento =
somatostatina) 269 GH-RH
(hormona liberadora de la
hormona del crecimiento =
somatoliberina) 230. 280
Ginecomastia 294 GIP
(péptido liberador de
insulina dependiente de
glucosa) 234, 240 esófago
238 estómago 242
secreción de insulina
282
Glándulafs) intestinal
(cripta de
Lieberkühn) 244 parótida
236 pineal 334 sublingual
236 submandibular 236
Glándula suprarrenal 272,
294 y ss.
andrógenos 306
fetal 304
glucocortico'des 296
progesterona 303
receptores (te HDL 254
síntesis hormonal
272 y ss·. 294 y ss.. 304
tumor 216

Glándulas bulbouretrales
308 digestivas 232 y
ss. endocrinas 268
uretrales 308
Glándulas ceruminosas 236
Glándulas de Brunner 244
Glándulas de los labios
vulvares 308 Glándulas
hormonales, crecimiento 272
Glándulas lacrimales 344
Glándulas mamarias
desarrollo 304 efecto de la
progesterona
303 efecto de la
prolactina
303 efecto de los
estrógenos
302 efecto de la
progesterona
**303**
producción de leche 304
Glándulas paratiroides 268,
290 Glándulas
salivales 326
circulación 214
Glándulas salivales
abdominales. *v.*
Páncreas
Glándulas sudoríparas 222
inervación 78. 79 y ss.,
224 secreción
222, 224
equilibrio hídrico 168
Glaucoma 344 Glia 338
Glicentina (proglucagón) 284
Glicerina 282, 284 Glicina
34. 52, 248 acoplamiento
con 250 función de
transmisor 320
receptor 52, 55 F segundo
mensajero 55 F Glioma 338
Globo pálido 310, 326
Globulina(s) 92 ligadora de
cortisol
(= transcortina) 296
ligadora de tiroxina 288
Globulina A antihemófila 102
B 102
Globulina ligadora de cortisol
(= CBG = transcortina)
268, 303
Globulina ligadora de
hormonas sexuales (SHBG)
268, 302, 306 Globulina
ligadora de tiroxina
(TBG) 288
prealbúmina (TBPA) 288
Glomérulo, *u.* Riñon
Glomérulo olfatorio 340
Glomo aórtico 132
carotídeo 132 GLP-I
(péptido parecido al glucagón
= enteroglucagón) 230, 282.
284 Glucagón 230. 272.
282,
284. 288
efectos 283 A. 284, 285 C
glucogenólisis 284 lipólisis
256 secreción,
desencadenante
284
segundo mensajero 274
Glucocálix 12, 14
Glucocorticoides efectos 296
receptores 10, 296 síntesis
294, 296 Glucogénesis 282
Glucógeno degradación 274
músculo esquelético 58.
73 B
síntesis 274
Glucógeno fosforilasa 274
Glucogenólisis 72. 85
y s.. 284
STH 280
Glucogenosintetasa 274
Glucolípido 14
Glucólisis 142, 282
músculo 72
Gluconeogénesis 72, 282.
284
renal 148
Giucoroniltransferasa 250
Glucosa absorción intestinal
258.
262 concentración
plasmática
282
embarazo 304 regulación
272 deficiencia 242
depósito 282 diuresis
osmótica 172 equivalente
calórico 228 liberación de
glucagón
284
metabolismo 72. 282
miocardio 210
quimiosensores 282
reabsorción renal 156 y s.,
158
síntesis
aerobia 72. 282
anaerobia 72. 142,
282
sustrato energético 72,
210
transportador 22, 26. 156.
158, 258, 262, 284
valor de combustión 228
Glucosa-6-fosfato,
metabolismo muscular
72
Glucósidos cardíacos 194
Glucosilación 12 Glucosuria
158, 172, 284 Glucurónido
de bilirrubina
250 GLUT
(transportador de
glucosa) 22. 158. 258
GLUT2 158, 258 GLUT4
284 GLUTS 158. 258
Glutamato 34, 52, 174,
258
astrocitos 338 código
genético 8 función de
transmisor 326,
336
células pilosas 342, 366
fotosensores 350, 354
potenciación a largo plazo
336 receptor
AMPA 55 F.
336
cóclea 366 receptor
NMDA 52. 55 F,
336 segundo
mensajero 55 F.
274, 276
sustancias gustativas 338
tipos de receptores 55 F
Glutamatodeshidrogenasa,
tubular 176
γ-glutamiltransferasa 158
Glutamina astrocitos 338
excreción de amoníaco
176
gluconeogénesis 282
Glutaminasa. tubular 176
Glutatión 158, 160. 286
conjugación 160. 250
conjugado 250 secreción
160 Glutaíión-S-transferasa
250 GnRH
(gonadoliberina) 230.
269, 280. 306 ciclo
menstrual 298. 300 GNRP
(proteína liberadora de
guanina nucleótido) 30
Gónadas 306 Gonadoliberina
(GnRH) 230.
269, 280, 306 ciclo
menstrual 298. 300
Gonadotropina coriónica
(HCG) 304
Gonadotropina coriónica
humana (HCG) 304
antígeno leucocitario (HLA)
96 Gradiente
electroquímico 26,
32
Grados Celsius 375 Grados
Fahrenheit 375 Grandes
números, cálculos
con 380 y s.
Granulaciones aracnoideas
310
Granulocitos 88, 104
eosinófilos 94
formación 94
neutrófilos, alergia 100
defensa inmune 94
migración 30
Granulos de secreción 12. 268
Granzima B 98 Grasa(s)
absorción en el intestino
252
depósito 230. 282
digestión 236. 252 fases
253 B páncreas 246
emulsión en el estómago
240, 252
equivalente calórico 228
fórmula estructural 227 B
metabolismo, insulina 284
necesidades diarias 252
sustrato energético 228
Grasa láctea 252 GRH
(hormona liberadora de
hormona del crecimiento =
somatoliberina) 269 GRP
(péptido liberador de
gastrina) 86. 230, 234, 240
pared gástrica 242 segundo
mensajero 276 Grupos
sanguíneos 100 GTP
(guanosina trifosfato)
274, 276, 278
transducina 348
GTPasa 276
transducina 350
Guanilciclasa
citoplásmica 278
retina 350
vasos coronarios 210
Guanina 8 Guanosina
difosfato (GDP)
274
Guanosina monofosfato
cíclica (cGMP) 348
Guanosina trifosfato (GTP)
274, 276, 278, 348 a-
gustducina 338

H

$H^+$-ATPasa 26, 174
lisosomal 14 $H^+/K^*$ ATPasa
26. 28 células de reserva
gástricas
242
colon 262
túbulo renal 174. 182
$H_2$ (hidrógeno), intestino
grueso 264 $H_2O$. υ.
Agua Habituación 336
Haces musculares 316
función 317 B
HADH (nicotinamida-adenina
dinucleótido reducido)
39 C
Hambre 142
edema 208
efectos metabólicos 283 A
reservas de *energía* 282
Hapteno 100 Haptoglobina
90 Haustras. intestino grueso
264
Haz de His. corazón 192 Hb.
*v.* Hemoglobina HBSEP
(proteína exportadora de sales
biliares humana) 248. 250
HCG (gonadotropina
coriónica humana) 304 HCl
142. 238
estómago 238, 258
HCM (hemoglobina
corpuscular media) 88f,
89 C
$HCO_3$". υ. Bicarbonato
HCS (somatotropina
coriónica humana) 304
HDL (proteínas de alta
densidad) 254. 256
efecto de los estrógenos
302
Heces 262, 264
color 250
Helicotrema 364. 366
Helio, determinación del
volumen residual 114
Hematócrito 88. 150, 168
comportamiento en la
altura 136
viscosidad de la sangre 92
Hemeralopia. *u.* Ceguera
nocturna 352 Hemo 88, 128
Hemocromatosis 90
Hemofilia A 104
Hemoglobina (Hb) 88. 90.
92, 128
concentración en la sanare
128
fetal (HbF) 128. 220
formación 250 síntesis 10.
90 síntesis de carbamato
124 lampón hemático 124
138. 140, 146 tipos 128
Hemolisis 88 ictericia
prehepática 250 transfusión
errónea 100 Hemopexina 90
Hemorragia menstrual 280.
298 y s.
Hemosiderina 90 Hemostasia
102 Hemoxigenasa 90
Hendidura 352 Heparina
104, 256 Herzio. unidad de
medida
374 HGF (factor de
crecimiento
hepatocitario) 278
Hidratos de carbono
absorción intestinal 258
digestión 258 enzimas
pancreáticas 246 equivalente
calórico 228 metabolismo
282
efecto del cortisol 296
nutrición 226 sustrato
energético 228 Hidrocefalia
310 Hidrocortisona. lugar de
síntesis 296 Hidrolasa
de los esteres de
colesterol 252
Hidrolasas de
pteroilpoliglutamato 260
1 Iβ-hidroxiesteroide-
deshidrogenasa 300 11-
hidroxiesteroide-
oxidorreductasa 182,
296
11-hidroxilasa deficiencia 296
glándula suprarrenal 294 21-
hidroxilasa deficiencia 296
glándula suprarrenal 294 24-
hidroxilasa, calcidiol 292 17-
hidroxilasa. glándula
suprarrenal 294 5-
hidroxitriptamina
(5-HT), u. Serotonina
Hierro 88, 92 absorción en
el duodeno 90 almacén 90
deficiencia 90 funciones 90

Hierro *(cont.)*
  hemoglobina 128
    excreción 250
  ingesta 90 intoxicación
  90 necesidades 90.
  226 reciclado 90
  transportador, mucosa
    intestinal 90
transporte, plasma 90
Hierro hemo 90 Hígado
  contenido en hierro 90
  degradación de las
  hormonas esteroideas 294
  equilibrio acidobásico 144.
    176 tactores de la
  coagulación.
    síntesis 102 formación
  de sangre fetal
    88
  función excretora 160. 250
  glucogénesis 282
  gluconeogénesis 282
  ictericia 250 procesos de
  conjugación
    160
síntesis de calcidiol 292
síntesis de urea 176 Hígado
graso 254, 284
Hiperaldosteronismo,
contenido en agua y sal 173
B Hiperaldosteronismo 182.
  238
Hiperalgesia 318
Hiperaminoaciduria 158
Hipercalcemia 178. 290.
  292
  excitación cardíaca 198
  reabsorción renal de fosfato
    178
Hipercapnia 144
Hipercolesterolemia 256
Hipercolumnas 358
Hiperemesis gravídica 238
Hiperemia, reactiva 212
Hiperglucemia 284
  diuresis osmótica 172
Hiperlipoproteinemia 256
Hipermagnesemia 178
Hipermeíropía 346
Hiperopsia 346
Hiperosmolaridad. espacio
    extracelular 172
Hiperoxia 136
Hiperparatiroidismo 292
Hiperpnea 108
Hiperpolarización
fotosensores 350
potencial de acción 46

Hiperpolarización 46
Hiperpotasemia 142. 180
excitación cardíaca 198
secreción de aldosterona
    182
Hiperprolactinemia 303
Hiperreflexia 320
Hipertensión 184. 190. 206.
    216
  consecuencias 216 esencial
  216 grado de efecto del
  corazón
    210
primaria 216 renal 184.
216 Hipertensión
arterial.
    u. Presión elevada
Hipertensión por resistencia
    216 Hipertensión por
volumen
    216
Hipertiroidismo 288
Hipertonía, u. Hipertensión
Hipertrofia, compensadora
    272 Hiperventilación
108. 120.
    144, 290
  acidosis no respiratoria 142
  buceo 134 contenido de
  agua y sal
    172 B
pérdida de agua 168
respiración en alturas 136
Hipervolemia 178
Hipocalcemia 178. 290. 292
excitación del corazón 198
reabsorción renal de fosfato
    178
Hipocampo 330. 336
Hipocapnia 144
Hipocretina. u. Orexina
Hipófisis 266 y ss.. 280
adenohipófisis 268,
    306 influencia
  de los
    neurotransmisores 280
  secreción de TSH 286
  efecto de la testosterona
    306
  hormonas 268 localización
  310 neurohipófisis 268
  liberación de ADH 170
  liberación hormonal 280
  receptores de TRH
    286
Hipofosfatemia 292
Hipoglucemia 284
secreción de glucagón 284
Hiponatremia 170
Hipoparatiroidismo 292

Hipopnea 108
Hipopotasemia
  diarrea 262
excitación del corazón 198
vómitos 238
Hipoproteinemia 208
Hiposmolaridad. espacio
    extracelular 172
Hipotálamo 78. 280. 330,
    359
  angiotensina II 184 centro
  de la sed 168 efecto de la
  testosterona
    306
  función 266 localización
  310 núcleo, magnocelular
  280 núcleo arcuato 230
  núcleo dorsomedial 230
  núcleo lateral 230 núcleo
  parauentricular 230
    núcleo ventromedial
    230
  olfato 340 osmosensores
  170 peso corporal 230
  regulación hormonal 268
  secreción de somatostatina
    286
  secreción de TRH 286
  sistema límbico 340
  termorregulación 222.
    224 Hipótesis de los
simbiontes,
    mitocondrias 12
Hipótesis local, órgano
    auditivo 366
Hipotiroidismo 288, 303
Hipotonía 206
Hipoventilación 108, 144
Hipovolemia 218
vómitos crónicos 238
Hipoxia 130, 142
autorregulación 210 encéfalo
186 tipos 130
vasoconstricción 122, 212,
    220 Hipurato. secreción
tubular
    156
Histamina 208, 212
  alergia 100 corteza
  cerebral 332 efecto
  sobre la
    permeabilidad 214
  liberación, cortisol 296
  secreción de ácido gástrico
    242 segundo mensajero
274,
    276
  shock 218

tipos de receptores 55 F $H_1$
212. 276 $H_2$ 242, 274
transporte tubular 160 tubo
digestivo 234 vasodilatador
214 vasos coronarios 210
Histidina 174. 226 3-HMG-
CoA-reductasa 256 HMK
(cininógeno de alto peso
molecular) 102 Homeostasia
4 Homeostasia de la energía
  230
Homeotermia 222 Hongos,
defensa 94 Hormona(s) 266
y ss. abreviaturas 269
adrenocorticotropa (=
ACTH) 269 aglandotropa
266, 280 autocrina 266
efectos principales 272
endocrina 266 estimulación
artificial 272 estimuladora de
los folículos
  (= FSH) 269
  estimulante de los
  melanocitos (= (X-
  MSH) 269 estructura
  química 268 funciones
  266 glandotropa 266,
  269 hipotálamo 268
  jerarquía 268
  lactotropa. α Prolactina 269
  liposolubilidad 268
  mamotropa.
    u. Prolactina 269
  mecanismos de
    retroalimentación 272
  natriurética 170 paracrina
  266 receptores 266, 268,
  274
    y ss.
  regulación a la baja 30
  segundo mensajero 274 y ss.
  tiroidea, estimuladora (TSH)
  269
transporte en la sangre 268
tubo digestivo 234 Hormona
adrenocorticotropa.
    u. ACTH Hormona
antidiurética.
    *v.* ADH 24 Hormona
del crecimiento
    (GH), *u.* STH Hormona
del crecimiento.
LI. Somatotropina Hormona
estimuladora de las células
intersticiales. *v.* LH

Hormona estimulante de los
melanocitos α (α-MSH) 230.
269. 280 Hormona
inhibidora de la
liberación 269 Hormona
inhibidora de la prolactina (=
prolactostatina: = PIH) *(u.*
Dopamina) 269. 280. 298.
303 Hormona lactotropa.
    u. Prolactina Hormona
liberadora 269.
    280
Hormona liberadora de
corticotropina, *v.* CRH
Hormona mamotropa.
    u. Prolactina
Hormona natriurética 170
Hormonas esteroideas 268
biosíntesis 294 destrucción
294 excreción 248. 250.
294 receptores 278
Hormonas glucoproteicas
    274 Hormonas
peptídicas 268.
    274
Hormonas proteicas 268
Hormonas sexuales
femeninas 298 masculinas
306 síntesis 294 Hormonas
sexuales femeninas 298 y ss.
masculinas 306 Hormonas
tiroideas, u. $T_3$ y
    $T_4$
Hormonas tisulares 268
Horóptero 360 5-HP
ETE
(5-hidroxiperoxieico-
sanotetraenoato) 269 HPL (=
lactógeno placentario
    humano = HCS) 304
HSP (proteínas del shock
    térmico) 278 5-HT (5-
hidroxitriptamina).
    u. Serotonina
Huesecillos del oído 364
Hueso
  efecto de la calcitonina 292
  efecto del calcitriol 292
  efecto de los estrógenos
    302
efectos de la PTH 290
formación 290 Humedad del
aire, regulación
    térmica 224
Humor vítreo 344

I

ICAM (molécula de adhesión
intercelular) 98 ICSH
(hormona estimuladora de las
células intersticiales =
luteotropina). u. LH Ictericia
250 IDL (lipoproteínas de
    densidad intermedia)
    254, 256
IFN, *v.* Interferones Ig, *v.*
Inmunoglobulina IGF-I
(factor de crecimiento
parecido a la insulina 1) 278,
280 IL, *v.* Interleucina íleon
terminal absorción de
cobalamina
    260 absorción de sales
  biliares
    248. 252 IMC (índice
de masa corporal)
    230 Implantación del
cigoto 298.
    303
maduración 298 y ss.
Impotencia 303 Impulso
respiratorio reducida 144
  respiración en la altura 136
Impulsos, sistema límbico
    330 Indicador temporal,
externo
    334
índice del shock 218 índice
de masa corporal (IMC)
    230
índice tensión-tiempo 210
Inducción, dependiente de
    hormonas 278
Infarto cardíaco 218
  signos ECG 198 Infarto de
miocardio 198.
    218
Infarto pulmonar 120
Infertilidad 303
Inflamación 96. 98. 100.
    318
  neurógena 318 Inflamación
pulmonar 118 Ingresos de $K^+$
180 Inhibición
Inhibición, antagónica 320
  competitiva 28 descendente
  318 lateral 312
    vías auditivas 368
  postsináptica 320
  presináptica 320
  recurrente 316. 320

Inhibición de campo 340
Inhibición del yo 340
Inhibición retrógrada
320 Inhibidores de la colinesterasa
56
Inhibina 300, 306 ciclo
menstrual 298 liberación
de FSH 306 Inmunidad
94 Inmunización 100
activa 94 pasiva 94
Inmunoglobulina (Ig)
92 y ss., 98 cambio de
clase 98 composición
proteica 92 concentración
sérica 93 D funciones 94
IgA 232, 244
saliva 236 IgE 100 IgG,
características Rhesus
100 IgM, grupos
sanguíneos
ABO 100 liberación en
las infecciones
94
paso placentario 92
receptores 96
Inmunosupresión 98 Inositol-
l,4,5-trifosfato (IP3)
82, 274, 276
transmisión adrenérgica 84
Inotropía, corazón 194, 204
Inotropia de la frecuencia
194, 204 Inspiración 108
diferencia de presión 108
trabajo 116
Insuficiencia cardiaca 216
causa de edema 208
equilibrio de sales y agua
173 B
Insuficiencia coronaria 210
Insuficiencia multiorgánica
218
Insuficiencia respiratoria 122
Insuficiencia suprarrenal 182
Insulina 230, 272, 282, 288
contenido en K$^{+}$ 180
deficiencia 284 efecto
anabólico 284 efectos 283
A, 284, 285 C liberación,
receptores
adrenérgicos $\beta_2$ 85
estímulos 282 GIP 234
inhibición 330 lipólisis
256 lipoproteinlipasa
254 origen 282
receptor 268, 278
semivida 282
síntesis 282
sobredosis 218
Intensidad 362
agua 362
voz 370 Intensidad de la
corriente
eléctrica, unidad de medida
375
sangre 188
Intensidad del sonido 362
Interacciones
actina-miosina 68
Intercambiador ATP/ADP 17
B2 Intercambiador
Ca$^{2}$VS Na$^{+}$
36 Intercambio
aniónico
células de reserva gástricas
242
eritrocitos 124
Intercambio Cl~/formiato 162
Intercambio Cl~/oxalato 162
Intercambio contracorriente
calor 224
riñon 164 Intercambio de
energía 38,
226, 228
Intercambio de energía,
efecto del cortisol 296
Intercambio de gases 106,
120
alteraciones 120
Intercambio de líquidos 208
Intercambio de trabajo 226
Intercambio en reposo 226
Intercambio fundamental 226
Interferones (IFN) 96
IFNy 98 Interleucina (IL)
94, 224, 232
IL-I 296
IL-2 98. 296
IL-4 98
IL-5 98
1L-6 98
IL-8 94 Internalización,
receptor de
insulina 284
Interneuronas 324
excitatorias 320
inhibidoras 320
Internodos 48 Intervalo
PQ (ECG) 196
tira (ECG) 196
Intervalo QT (ECG) 198
Intervalo ST (ECG) 196
elevación 198 Intestino (υ.
Tubo digestivo) 234
absorción, aminoácidos
262
agua 262
mecanismos 263 B
Ca$^{2+}$ 262 Cl- 262
mecanismos 263 D
fosfato 262 glucosa
262 Mg$^{2+}$Na$^{+}$ 262
mecanismos 263 D
bacterias 232, 250, 264
efecto de calcitriol 292
estructura 244 funciones
244 gases 264
glándulas de Brunner 244
motilidad 244 síntesis de
CCK 234 vaciamiento 264
Intestino delgado (u. Intestino,
duodeno, íleon y tubo
digestivo) 244 absorción de
calcio 290 motilidad 244
Intestino delgado, u. Duodeno
Intestino grueso 264 Intrón 8
Inulina
aclaramiento renal 152, 154
indicador para LEC 168
Iones 375
concentraciones 45 B
difusión 22
líquidos corporales 93 C
Iones amonio (NH$_4^{+}$) 145 B2
eliminación renal 174 síntesis
176
Iones de hidrógeno, u. H$^{+}$
concentración, u. Valor de
PH
Iones OH- 138 y ss. IP$_3$
(inositol-l,4,5-trifosfato)
82, 236, 274, 276
Iris 344
IRS-I (sustrato del receptor
de la insulina 1) 278,
284
Islote 340
Islotes de Langerhans 282
Isofono 362 Isoleucina 226
Isomaltasa 258 Isoprenalina
84, 87 B Isquemia 130

Jetlag 334
JmíK (velocidad de transporte
máxima), u. Cinética de
Michaelis-Menten
Jugo gástrico 242
reflujo 238
valor del pH 242 Jugo
nuclear 8 Julio (J), unidad de
medida 374

K (constante de disociación)
378 y s.
K (Kelvin), unidad de medida
375
K, *v. C*
Kalidina 214
Kcal, unidad de medida 374
Kernicterus 250
KM (constante de Michaelis).
*v.* Cinética de Michaelis-
Menten
kWh (kilovatios hora), unidad
de medida 374

Laberinto 364
basa!, epitelio tubular 154
Lactancia 236. 280, 303
necesidades de calcio 290
Lactancia 303, 320 Lactasa
258 Lactato 72, 73 B2, 74,
142,
174. 282
degradación 72
gluconeogénesis 282,
284 metabolismo
miocárdico
210 reabsorción renal
156.
158 síntesis, músculo
cardíaco
210
trabajo corporal 76
Lactogénesis, *υ.* Leche
Lactosa, digestión 258
Lamelipodío 30
Lámpara de rayos
ultravioleta, síntesis de
calcitriol 292 Lanosterina
294 Laringe 370
testosterona 206
Lateralización, auditiva 364
LCAT (lecitina-colesterol-
aciltransferasa) 254 LCCS
(sistema de control de
capacidad limitada) 336
L-dihidroxi-fenilalanina, *u.*
L-Dopa
LDL (lipoproteínas de baja
densidad) 254, 256
efecto de los estrógenos
302
receptores 254. 256 L-Dopa
(L-dihidroxi-fenilalanina) 84
LEC (líquido extracelular) 93
C, 152 Lecitina
(fosfatidilcolina) 14.
252
vesícula 248 Lecitina-
coiesteroí-acil-
transferasa (LCAT) 254
Lectura 336 Leche 252
calcio 290
contenido en yodo 288
eyección 280 glándulas
292 oxitocina 303
prolactina 303 reflejo
lactacional 303 síntesis 303
*Leche* materna, u. Leche
Lemnisco medial 322
Lenguaje 337, 370
Lenguaje, frecuencia basal
370
Leptina 230
receptores 230, 330
Lesión de las fibras cruzadas
320, 328 Lesión
tisular, coagulación de
la sangre 103 Bl
Lesiones hepáticas,
coagulación de la sangre
104 Leucina 226, 282
Leucocitos 88
liberación de interferón 96
Leucotrienos 269
alergia 100 Leu-
encefalina 234 Ley de
Dalton, presión
parcial 106 Ley de
Hagen-Poiseuille 188,
390 Ley de la difusión
de Fick 20.
120, 388 Ley de Ohm
circulación 188. 388
transporte iónico 32, 388
ventilación 116 Ley de van't
Hoff-Staverman
24, 377. 388
Ley del efecto de masa 379
Leyes de difusión, 1.$^{a}$ ley de
Fick 20, 120
LFAl (antígeno asociado a la
función del linfocito 1)
98
LH (luteotropina: en el
hombre antes ICSH) 269,
280, 294, 306 ciclo
menstrual 298 liberación,
influencias sobre
300
pulsátil 298
receptores, células de
Leydig 306
LH-RH, *υ.* Gonadoliberina
LiasaC17-C20 300
Liberación pulsátil 306
Libido, testosterona 306
Libra, unidad de medida 374
«Libre» de agua 164. 172
absorción intestinal 262 y s.
aclaramiento 164 canales, *v.*
Acuaporina contenido 168 y
s. contenido corporal 168
deficiencia,
contrarregulación 170
difusión 24 equilibrio 168
exceso 170 excreción heces
262
renal, u. Riñon, excreción
flujo, osmótico 24
intercambio 168
intoxicación 170 pérdida
170 permeabilidad 208
regulación 170
alteraciones 173 B
reparto 173 B
transporte 24
LIC (líquido intracelular) 168
LIE (linfocitos intraepiteliales)
232
Ligando CD40 98 Lignina
226. 264 Límite de
rendimiento 76 Límite del
rendimiento
prolongado 72
Líneas Z, sarcómero 60
Linfa 208
intestino 232 Linfocina.
cortisol 296 Linfocitos 88
B 94, 98 activación 98
diferenciación 98
secreción de
inmunoglobulinas 98
selección clonal 98
intraepiteliales (LIE) 232
maduración 88, 94
proliferación 94 selección
clonal 94 T 94

Linfocitos *(cont.)* armados
94. 96 CD4 98 CDS 98
células T asesinas 94. 98.
232 células T
colaboradoras
(células TH) 98
citotóxicas 98
diferenciación 98
expansión clonal 98
selección 98
inflamatorias (THl) 98
tipo 2 (TH2) 98
liberación de interferón
96
receptor 98
vírgenes 96
vírgenes 94
Linfocitos B. LJ. Linfocitos
Linfocitos T. *v.* Linfocitos
Linfopoyesis 88 Lipasa(s)
246 acida 256 estómago 252
hepática 254 inespecifica
252 páncreas 252 saliva 236
Lipasas linguales 252
Lípido(s) *(u.* Grasa) 252
almacenamiento 254
degradación, υ. Lipólisis de
membrana 14 distribución
corporal 254 síntesis 10. 12,
13 F, 282 Lipogénesis 282
Lipólisis 86. 256. 282. 284
efecto de la insulina 284
estimulación.
termorregulación 222
influencias 256 STH 280
Lipoproteína 254
receptor 28, 254
Lipoprotemlipasa (LPL) 254
256
efecto de la insulina 284
termorregulación 222
Lipoxigenasa 269 Liquido
intersticial 92. 168
transcelular 168 Líquido
cefalorraquídeo 168.
310 concentración de
$CO_2$ 126.
144
espacio 310 valor del pH
144 Liquido extracelular
(LEC)
152 iones
93 C
Liquido intercelular.
composición 45 B. 93 C
Líquido intersticial, iones
93 C Liquido
intracelular (LIC).
iones 93 C
Líquidos corporales 92
Lisina 174. 226. 258
Lisis 94
Lisosomas 26. 28
enzimas 12
función 12 $H^+$-
ATPasa 12 origen
12
Lisozima 94. 96. 232
reabsorción renal 158 saliva
236 Litocolato 248 Litro,
unidad de medida 372
y s.
Locus coeruleus 328
Losarían 184 LPL. *v.*
Lipoproteinlipasa LTP
(potenciación a largo
plazo) 336
Luteinización, folículo 300
Luteotropina, u. LH Luz UV
(ultravioleta).
radiación 292
deficiencia 292

M

Macrófagos 94 y ss., 224
activación 96 contenido en
hierro 90 defensa inmune
94, 96 destrucción de
eritrocitos
88 destrucción de
hemoglobina
250 fijos 96 migración 30
tracto respiratorio 110 $a_2$-
macroglobulina 104 Mácula
densa, *u.* Riñon 148,
172. 184
Magnesio, concentración en
plasma (u. $Mg^{2}$*) 178
Magnitudes alteradas 4
Malabsorción. deficiencia de
ácido fólico 90
Maldigestión. deficiencia
enzimática 246 Maltasa
258 Mamilas 308 Mancha,
ciega 348, 358 Manganeso
(Mn) 226 Maniobra de
Valsalva 116
Manitol. diuresis osmótica
172 Manosa-6-fosfato
(M6P) 12.
14
Mantenimiento 330
programa, hipotálamo 330
termorregulación 224
Mantenimiento del organismc
328 MAO
(monoaminooxidasa)
86
MAP (proteína activada por
mitógenos) cinasa 276
Marcapasos
cardiaco 192. 194, 200
artificial 200 potencial 192
terciario 192f ventricular
192. 200 estómago 240
motilidad intestinal 244
músculo liso 70 Marginación
94 MARN 8 Martillo 364
Masa, unidad de medida 374
Masa atómica 375 Masa
equivalente 375 Mastocitos
104
alergia 100 Matriz,
extracelular 14 Máxima
espiratoria 116
inspiratoria 116 isotónica
(mecánica
cardíaca) 202
isovolumétrica (mecánica
cardíaca) 202 Máxima
distensión, curva de
202 MBP (proteína
ligadora de
mañosa) 96
MDRl (proteína de
multirresistencia a fármacos
1) 160. 250 MDR3 250
Mecánica cardíaca 202
Mecánica respiratoria
108 Mecanismo de
Frank-Starling
68. 202. 204. 218
Mecanismo de válvula 204
Mecanismo lipostásico 230
Mecanismos de
concentración, *v.* Riñon
Mecanismos de
envenenamiento 160
Mecanismos del equilibrio
324. 326, 328, 342
Mecanosensores. cutáneos
314. 316
Mediadores 268
Medicamentos
excreción biliar 248
unión a proteínas 24. 154
Medidor de Ia presión sonora
362
Medio, interno 2. 78. 266
Medio de transporte 262
Medio interno 168 Médula
espinal 310 y ss..
324 ' aferencias
periféricas 322
centros vegetativos 78
lesión unilateral 322
reflejos 320
sección 328
segmentos 310
Médula ósea
contenido en hierro 90
formación de la sangre 88
maduración de ios linfocitos
88. 94
megacariocitos 102
Médula suprarrenal 86. 272
hormona 86 MEG
(electroencefalografía
por imanes) 332
Megacariocitos 88. 102
Melanocitos 280 α-
melanocortina (= Ct-MSH = a-
melanotropina) 230. 269.
280 Melatonina 334
segundo mensajero 274.
334
Membrana
estructura 14
función 2
Membrana basilar 364. 366
Membrana celular 8
apical 18
basolateral 18
conductividad a !os iones 32
función 2. 14
origen 14
partes 14
permeabilidad 2
proteínas 14
Membrana de Reissner 366
Membrana fenestrada.
u. Riñon, glomérulo
Membrana nuclear 10
Membrana tectorial 364
Memoria 336
alteraciones 336
inmunológica 94
motora 326
Menarquia 298
Menopausia 298. 302
Mensajero
primero 274
segundo 268. 274 y ss.
Menstruación 298
Mesencefalo 310
Mesencéfalo (u. Tálamo.
hipotálamo) 310
Mesenterio 244 Meseta,
orgásmica 308
Metafonía. lenguaje
370
Metano, intestino 264
Metarrodopsina I 348
Metarrodopsina II 348. 352
fosforilación 350
Metástasis 30 Met-encefalina
234 Met-hemoglobina
(MetHb)
128
reductasa 128 Metionina 260
Método de Astrup 146
Método de dilución de
indicadores 168 Método de la
dilución de gases,
determinación del volumen
residual 114
Metotrexato 260
Mezcla
venosa alveolar 120 venosa
extraalveoiar 120 Mezcla de
colores
aditiva/por sustracción 356
$Mg^{2+}$ 178. 274 absorción
intestinal
262 concentración en
plasma
178
excreción renal 178
inhibición de la corriente de
$Ca^{2+}$ 50 reabsorción
renal 156,
172. 178
sensores, riñon 178 SNC
336 MHC (compiejo mayor
de
histocompatibiiidad) 96
MI (corteza motora primaria)
324
Miastenia grave 118
Micelas, intestino 252. 260
vesícula biliar 248
Micobacterias. defensa
inmune 96
Microfilamentos 14. 16
Microglía 96. 338 ccj-
microglobulina,
reabsorción renal 158
$p_2$-microglobulina.
reabsorción renal 158
Micrografía 326
Microtúbulos 14 Midriasis
344 Mielopoyesis 88
Mielosis. funicular 260
Migración 30 fagocitos
94
Millas, unidad de medida 372
Mineralocorticoides 182
síntesis 294
Mínimo de albúmina.
funcional 226 -
Mini-píldora» 303
Miocardio, *u.* Músculo
cardíaco 192
Miofibrillas 60
Mioglobina 58. 72. 90. 128
Miometrio. u. Útero Miopía
346 Miosina 58 Miosina I 30
Miosina II 58 y ss. estructura
molecular 60 músculo
esquelético
60
músculo liso 70
Miosis 344. 359
MIT (resto de
monoyodotirosilo) 286
Mitocondrias efecto $T_3A_4$
288 estructura y función 12
músculo esqueiético 58.
63 B
íermorregulación 222
MLCK (cinasa de la cadena
ligera de la miosma) 36
mm H2O. unidad de medida
mm Hg. unidad de medida
374
Moco
estómago 242 intestino
242. 244. 264 saliva 236
Moco bronquial 110
Modalidades sensoriales 312
Modificación postraducción
12. 268 postranscripción 10
Modificación postraducción
12
Modificación
postranscripcional 10
Mol, unidad de medida 374
y s. Molécula de
adhesión
intercelular (ICAM) 98
Moléculas de adhesión 98
Molibdeno (Mo) 226 2-
monoacilglicerina 246. 252
Monoaminooxidasa (MAO)
86
Monocitos 88. 94. 96
Monocromato de los bastones
352
Monooxigenasas 250

Monosacáridos. absorción
258 Monóxido de
carbono (CO)
128 Monóxido de
nitrógeno
*u.* NO
Morfina 318
transporte tubular 160
Motilidad 56 y ss., 316 y ss..
324 Motilidad.
fundamentos
moleculares 58
alteraciones 324 y ss.
cerebelo 326 y s. ganglios
básales 326 motilidad
voluntaria 324 movimientos
de apoyo 328 vias
piramidales 324 Motilidad
dirigida 324. 329 Motilidad
ocular 328, 359.
360 Motilidad
voluntaria 324
inhibición 326 Motilina 240
liberación 234 esófago 238
motilidad interdigestiva
234 Motivación, sistema
límbico
330
Motoneurona(s) 42. 56 y s..
316 y ss.. 324. 328
aferencias 324 Movimiento,
*v.* Músculo y
motilidad
Movimiento de péndulo.
motilidad intestinal 244
Movimiento en masa.
intestino grueso 264
Movimientos de conservación
326 Movimientos de
convergencia
368 Movimientos de
distensión 66
ciclo cardíaco 202
Movimientos de la mirada
326. 329. 342
Movimientos táctiles
314 MRP2
(proteima de
resistencia a múltiples
fármacos 2) 160. 250 α-MSH
(hormona estimulante de los
melanocitos a) 230, 269,
280 MSR, *v.* Médula
suprarrenal MT (melatonina)
334 Mucina. u. Moco Mucosa
gástrica, mecanismos
defensivos 242
Mucoviscidosis 110,
246
Muerte celular, programada.
i>. Apoptosis
Muerte cerebral. EEG 332
Muscarina 82 Musculatura, *v.*
Músculo, músculo
esquelético y músculo
cardíaco Músculo
bulbocavernoso 308
dilatador de la pupila 344
escalenos 108 esfínter
pupilar 344 estapedio 364
intercostales externos 108
intercostales internos 108
isquiocavernoso 308
puborrectal 264 tensor del
tímpano 364 tuborrectal 264
Músculo 56 y ss., 59 A
esquelético, u. Músculo
esquelético estriado
(u. Músculo
esquelético y cardíaco)
59 y ss.
ciclo de contracción 64
contracción, mecanismo
molecular 62
liso 70
caldesmón 70
contracción 59 A
localization 70 potencial
de acción 59 A receptores
colinérgicos
M3 82
tipos 70
Músculo, *v.* Músculo cardíaco,
músculo esquelético,
musculatura Músculo cardíaco
(υ. Músculo) 58. 68. 194 y
ss. acoplamiento
electromecánico 194
aporte de $O_2$ 210 ATPasa
$Na^+A^+$ 194 $Ca^{2+}$-ATPasa
194 circulación 186
concentración de $Ca^{2+}$,
citosólica 194
contracción 59 A
auxotónica 190
isovolumétrica 190
velocidad 204 ECG
196 excitación 192
influencia sobre la
contractilidad 194
isquemia. ECG 198
metabolismo 210
necesidades de $O_2$ 210
potencial de acción 59 A
receptores de
dihidropiridina 194
regulación hemométrica 68
transportador por
intercambio $NaYCa^{2-}$
194
Músculo ciliar 344 Músculo
esquelético 56 y ss.,
318 y s.. 324 y ss.
circulación 74
regulación 214
comparación con el
músculo cardíaco y liso
68
complejo de rigidez 64
concentración citosólica de
$Ca^{2+}$. 66
consumo de energía 68
contenido en glucógeno 56
y s.
contracción 59 A tipos 64
y s. velocidad 68
contractura 66
despolarización sostenida
66 efecto debilitador del
ATP
64
elaboración de $O_2$ 72
estructura 60 fibras
extrafúsales 316
intrafusales 316
tipos 58
vías de excitación 62
fuentes de energía 72. 254
función de la mioglobina
128
glucogénesis 282
graduación de la fuerza 66
hipertrofia 76 interacciones
actina-miosina
68
mitocondrias 63 A
parálisis 56 potencial
de acción 56.
59 A
propiedades mecánicas 66
regia del todo o el nada 66
regulación de la longitud
316 regulación de
la tensión
316
relación longitud-tensión 68
relajación 56 rendimiento a
corto plazo
72
rigidez 66 síntesis de
ácido láctico
76
sumación 66
tetania 58. 66
tono reflejo 66
unidad, motora 58. 66
Músculos accesorios
respiratorios 108
Músculos extensores 328
reflejo de huida 320
Músculos flexores 328
reflejo de huida 320
Músculos oculares
central 342 . extrínsecos 360
Músculos respiratorios 108.
132

N

N (newton). unidad de medida
374
$N_2$ (nitrógeno) 134 equilibrio
226 presión parcial, buceo
134 $Na^+$ (*v.* NaCl) absorción
intestinal 262 canales
capacidad de activación
46
conductividad 46 células
pilosas 342 potencial de
acción 46 potencial de
reposo 44 controlados
por potencial 46. 56
músculo cardíaco 192
fotosensores 348
inactivación 46 intestino
262 pelvis renal 180
riñones 172 tubo colector
162 contenido corporal
170 corriente, placa motora
terminal 56 excreción,
renal 162 intracelular 26.
44 polipéptido
cotransportador de
taurocolato (NTCP) 248
potencial de equilibrio 44
reabsorción renal 156
retención 216 transporte
antiporte
(*v.* $NaVCa^{2+}$ y $Na^+/H^+$)
26 y s.
transporte paracelular 236
transporte simporte
26 y s.
aminoácidos 258
bicarbonato 162, 174
Cl- 28. 162. 172. 236
fosfato 178 glucosa 156
y s.. 258
intestino 262 sales biliares
248 vitaminas 260 yodo 286
NaCl (*u.* $Na^+$ y Cl") contenido,
regulación 170
alteraciones 172
deficiencia 170 exceso,
contrarreguíación
170
hipertensión 216
ingesta 170
reabsorción, glándulas
salivales 236 sentido
del gusto 338 NaDC. υ.
HNaDC NaPi-3
(transportador
simporte $Na^+$-fosfato)
178
Náuseas 238. 328 Nebulina
60 Necrosis pancreática,
aguda
246
Nefrina 148
Nefrocalcina 178
Nefrona. u. Riñones 148
sistemas de transporte 154
Neocerebelo 326 Neonato
93 D. 94, 118. 136, 220,
225, 250. 288, 305
Neonato, ictericia 250
Neonato, síndrome de la
membrana hialina 118
Neostigmina 56 Nervio
óptico 344 Nervio (u. Neurita,
neurona.
nervio) 310 Nervios
acústico 366 esplácnicos
pélvicos 308 glosofaríngeo
132 óptico 344. 359
pudendo 264 trigémino 318,
322, 340.
359
vago 132. 242. 248. 370
Nervios cardiacos 194
Nervios craneales 338, 340,
359
Nervios espinales 310
Neumotacógrafo 118
Neumotorax 110. 134
Neumotorax espontáneo 110
Neumotorax por ventilación
110
Neurita (u. Neurona)
amielínicas 42. 48
capacidad de membrana 48
corriente capacitante 48
diámetro 42. 49 C
mielinizadas 42. 48
nodos de Ranvier 42
transmisión saltatoria del
estímulo 48 vaina de
mielina 42 velocidad de
conducción
48. 49 C
Neurofibrillas 42
Neurofílamentos 14
Neurohipófisis (u. Hipófisis)
268, 280
Neurona (u. Neurita)
adrenérgica 78 y ss., 330
axolema 42 axón 42
Aδ318
botón terminal 42
colateral 42 colinérgicas
78 y ss. conductividad
para Cl~ 44 conductividad
para el $Ca^{2H}$
44
cono axónico 42 dendrita
42 diámetro 49 C
dopaminérgica 326. 330
estructura 42. 43 Al
excitación 48
GABAérgicas 326
glutaminérgicas 326
la- 316. 320. 324
Ib- 316 H- 316
motora 324. 328
nitrérgicas 278
potencial de acción 48
resistencia longitudinal
interna 48 sensitivas
312 y ss.
serotoninérgicas 330
simpáticas 84 soma 42
sumación espacial 52
temporal 52 telencéfalo
332 transmisión,
electrotónica
48
transporte axonal 42
velocidad de conducción
48. 49 C Neuronas
CGRP. estómago
242 Neuropéptido *Y*
(NPY) 86.
230, 280
receptores, tipos 55 F
segundo mensajero
55 F, 274
Neurosecreción 280
Neurotensina 55 F
segundo mensajero
276 Neurotoxina
botulínica 56

Neurotransmisor 50, 52, 55
F, 266
degradación enzimática 52
excitatorio 50 exocitosis 50
final del efecto 54 E
función principal 42
inhibidor 52 inotropo 34,
55 F liberación 50
metabotropo 34, 55 F
recaptación 52 sistema
nervioso vegetativo
78 y ss.
Neurotúbulos 42
Newton (N), unidad de
medida 374 Nexo,
*u.* Uniones en
hendidura NF-xB 276
NGF (factor de crecimiento
nervioso) 42, 278, 338
NH$_4^+$ o NH3, *v.* Amonio o
amoníaco
NHE3 (intercambiador
Na$^+$/H+ tipo 3). *v.* Transporte
antiporte Na$^+$TH$^+$Niacina 260
Niadnamida 226 Nicotina
82 Nidatión 298, 303 Níquel
(Ni) 226 NIS (simporte 2
Na$^+$-I") 286 Nistagmo
calórico 342 optocinético
360 patológico 360
postortostático 342
Nistagmo péndulo 328
Nitrógeno *(v.* Segundo
mensajero y hormonas) 266
y ss. receptores, acoplados
a
enzimas 278
Nitrógeno, *v.* N$_2$ Nivel de
alerta 322. 332 Nivel de
presión del sonido
(SPL) 362
NO (monóxido de nitrógeno)
74, 86. 94, 210. 212, 214,
238, 278 defensa inmune
94 erección 308 sintetasa
(NOS) 82, 278 vasos
coronarios 210 Nocicepción
*(v.* Dolor) 318,
320, 322
vías 318
Nocisensores 318, 322
inactivos 318
modalidad 318

Nodo auriculoventricular
(nodo AV), corazón 192,
194 Nodo AV
(auriculoventricular)
192, 194
Nodo de Ranvier 42, 48
Nodo sinusal 190, 192, 200
Nodulo 326 Nomograma de
Siggaard-
Andersen 146, 147 C
Noradrenalina 52, 78, 84,
230, 268, 280
captación extraneuronal 86
corazón 194 corteza
cerebral 332
feocromocitoma 216
inactivación, MAO 86
liberación 84 médula
suprarrenal 86 neurona
330 recaptación 86
receptor, tipos 55 F
regulación térmica 222
secreción de insulina 282
secreción de saliva
236 segundo mensajero
55 F,
274, 276
síntesis 84
terminación del efecto 86
tubo digestivo 234 vasos
coronarios 210 NOS
(sintetasa NO) 82, 278 NPY
(neuropéptido Y) 86,
230
cotransmisor 84 receptor,
tipos 55 F segundo
mensajero 55F NSQ (núcleo
supraquiasmático) 334
NTCP (polipéptido
cotransportador de
NaVtaurocolato) 248 Núcleo
(célula), señal de
localización 10 Núcleo(s)
accesorio 368 amigdalino
cortical 340 caudado 310,
326 cuneiforme 322 del
pedículo pontino 326 del
septo 330 del tálamo
anterior 330 del tracto
solitario 338 dentado 328
emboliforme 328 fastigio
328 globoso 328 grácil 328
lateral 230
lateral superior de la oliva
366

olfatorio anterior 340
paraventricular 230
rojo 328
subtalámico 326
supraquiasmático (NSC)
334
Núcleo celular
origen y función 8 y ss.
poros nucleares 10
síntesis del ARN 8 Núcleo
coclear 368 Núcleo de
Deiters 328 Núcleo de
Edinger-Westpha!
102 Núcleo del circuito
lateral,
368 Núcleo de Ia
amígdala 280,
340
Núcleo vestibular 328, 342
Nucléolo 10
cromatina 8 Núcleos de la
columna dorsal
322
Núcleos del rafe 328
Nucleótido 8 Número *de*
Hüfner 128 Nutrición
226
retardada en el estómago
240
Nutrición 226
vegetal 142

O$_2$ 72, 106
captación
máxima 72, 76, 77 C
deportistas entrenados
77 C
trabajo corporal 74
coeficiente de difusión de
Krogh 22, 120
coeficiente de solubilidad
128 concentración en la
sangre,
máxima 128 consumo
106, 228 determinación
112, 120 efecto T$_3$A$_4$ 288
músculo cardíaco 210
participación de los
órganos 130, 187 A
renal 150
deficiencia, u. Hipoxia
diferencia de concentración,
músculo cardíaco 210
difusión 21 A
en el pulmón 22
intoxicación 136
buceo 134

presión parcial 20
alveolar 120, 128
buceo 134
crítica, mitocondrias 130
en la altura 136 estímulo
respiratorio
químico 132
hiperventilación 120
sangre arterial 128
sangre mixta venosa 120,
128
transporte en la sangre 128
unión en la sangre 128
OATl (transportador de
aniones orgánicos de tipo 1)
160, 268 Obesidad 230
Ocitocina, *v.* Oxitocina OCTl
(transportador de cationes
orgánicos de tipo 1) 160
Octava 370
1,25-(OH)$_2$-colecaldferol
(calcitriol) 158, 292 25-OH-
colecalciferol (calcidiol) 158
Ohmios, unidad de medida
375
Oído, u. Oído interno, sonido
Oído interno 364 y ss.
potenciales 366 transmisión
del sonido 366 Oído medio
364 Ojos 344 y ss
adaptación 352 aparato
óptico 346 física de la
radiación 344 motilidad 328
movimientos 360 presión
interna 344 reducida 346
visión del color 356
Oligodendrocitos 42, 338
Oligopéptidos, *v.* Péptidos
Oligosacáridos 258 Oliguria
164 shock 218 Olisquear 340
Oliva, superior 368
inferior 328 Onda
P (ECG) 196 Onda
Q (ECG) 196
patológica 198 Onda S
(ECG) 196 Onda T
(ECG) 196, 198 Onda Z
(ECG) 196 Ondas EEG
332 lentas
estómago 240 motilidad
intestinal 244 Ondas de la
pared 366

Ondas epilépticas EEG 332
Ondas sonoras 362 Ondas
W, retina 358 Onza, unidad
de medida 373,
374
Oocitos de primer orden 298
Oogénesis 298, 306
Oogonía 298 Opinión 312
Opioides 280
endógenos 318
exógenos (= opiáceos) 318
liberación de GnRH 300
receptores, tipos 55 F
tubo digestivo 234
segundo mensajero 55 F,
274
Opsina 348, 350
Opsonización 94, 96
Orexina 230 Órgano
circunventricular
(OVLT) 280, 310, 330
Órgano de Corti 364 y ss.
Órgano del equilibrio 328,
342
nistagmo 360 Órgano
macular 342 Órgano
subfornical 280 Órgano
vascular de la lámina
terminal (OVLT) 280
Órgano vestibular 342
Órganos sexuales
femeninos 298
masculinos 306 Orgasmo
308 Orientación espacial 314.
342, 368
Orificio uterino, ciclo
menstrual 298 Orina, *u.*
Riñon Orina primaria 164
Ornitina 258 Ortopnea 108
Ortostatismo 6, 204, 216
reflejo 7 E Oscilación 362
Oscilaciones de la regulación
6
Oscuridad, retina 350
Osmol 377 Osmolalidad
377
plasma 92, 377 y s.
saliva 236
Osmolaridad,
u. Osmolalidad 377
Osmómetro 377
Osmorregulación 170
Osmosensores 170, 272,
**330**
Osmosis 24 Osteoclastos
290 Osteólisis maligna
292

Osteomalacia 292
Osteoporosis 302 Ouabaina
26, 170 Ovario 268 ciclo
menstrual 298 maduración
del óvulo 298 receptores de
HDL 254 síntesis de
testosterone 306 OVLT
(órgano vascular de la lámina
terminal) 280 310 Ovulación
298, 300
inhibición 300 Óvulos 298
Oxalato 262 inhibición de la
coagulación
sanguínea 102 secreción
renal 158, 160 Oxalato
calcico, cálculos
urinarios 178 β-
oxidación 256 Oxidación de
las moléculas
biológicas 41
Oxigenación, hemoglobina
128
Oxígeno, u. O$_2$
Oxígenoterapia 136
Oxitocina 269. 280, 303
receptor 55 F segundo
mensajero 55 F. 274, 276
útero 304, 308 2-
oxoglutarato 160, 176

P, *v.* Presión, presión parcial
P$_0$ 5 (presión de semisaturación
de O$_2$) 128 Pa (pascal),
unidad de medida
374
PA (presión alveolar) 108
PAH (p-aminohipurato) 150,
160
Paleocerebelo 326 Pallidum,
u. Globo pálido P-
aminohipurato 150, 160
Páncreas 246 enzimas 246
hormonas 282 islotes 268
secreción 246, 252 Papila
del nervio óptico 344,
358
Parada cardíaca 198
Paraflóculo 326 Parálisis,
motora 322 Parálisis de la
cuerda vocal
118 Parálisis sensitiva,
disociada
322

nervioso vegetativo) 78 v ss.
  circulación de las glándulas salivales 214
  circulación genital 214
  corazón 194
  órganos inervados 82
  secreción de saliva 236
  tubo digestivo 234
Parásitos, defensa 94
Parathormona (= paratirina = PTH) 36. 178
Parótida, u. Glándula parótida
Parpadeo 344
Párpados 359
Partícula de reconocimiento de señal (SRP) 12
Parto
  regulación hormonal 304
  situación circulatoria 220
Parvalbúmina. fibras musculares 64
Pascal (Pa). unidad de medida 374
Pausa, compensadora 200
  postextrasistólica 200
PBI (yoduro unido a proteínas) 288
PCA (= proteincinasa A = cinasa A) 82, 274
PCC (proteincinasa C) 36. 37 Cl. 70, 84, 276
PCG (proteincinasa G) 278
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) 102. 278
Pene 308
  erección 278
Penicilina, secreción tubular 156
Pensamiento a corto plazo 336. 368
Pensamiento a largo plazo 336
Pensamiento científico 336
Pepsina 238. 242, 258
Pepsinógeno 242. 258
PepTl (transportador de péptidos de tipo 1). intestino 258
PepT2. riñon 158
Peptidasas 158. 242, 246. 258
Péptido
  digestión 258
  eliminación, renal 148
  reabsorción, renal 156. 158
  simporte. terciario activo 28
  transportador PepTl 258
    PepT2 158
Péptido de la saciedad 230
Péptido inhibitorio gástrico (GIP). *v.* Dependiente de glucosa
Péptido intestinal vasoactivo (VIP) 86. 232, 234. 262
Péptido liberador de gastrina. u. GRP
Péptido liberador de insulina dependiente de glucosa (GIP) 234
PER 334
Percepción 312
Percepción de la forma 314
Percepción de la profundidad. vista 358, 360
Percepción del espacio 314
Percepción de! movimiento 316. 342
Pérdida de conciencia, anoxia 130
Pérdida de $K^+$ 172. 262
Pérdida de sangre 218
Perforina 96, 98
Perilinfa 364. 366
Perímetro 358
Periodo, circadiano 334
Peristáltico 234
  esófago 238
  estómago 240
  intestino 244
  intestino grueso 264
Permanencia en la altura 136
  hipoxia hipoxémica 130
  liberación de eritropoyetina 88
Permeabilidad de la membrana 32
  fraccional 32
Permeabilidad del líquido cefalorraquídeo 310
Peróxido de hidrógeno 94
Peroxisomas 14
Peso, unidad de medida 374
Peso corporal 226
  regulación 230. 280
  valores normales 230
Pezón, erección 308
PG. *u.* Prostaglandinas
PIA (proteina inducida por aldosterona) 182
Pico de FSH 300
Pico de LH 300
Pie. unidad de medida 372
Piel, receptores al-adrenérgicos 214
  circulación 186. 222
    regulación 214
    trabajo corporal 74
  sensibilidad 314
  sentido 314. 322
  temperatura 222
Pies, unidad de medida 372
Pigmentos visuales 344. 348 350
PIH (= hormona inhibidora de la prolactina = PIF = prolactostatina. *v.* Dopamina) 269. 280
«Pildora» 300
Píloro 240
Pinocitosis (u. Endocitosis) 28
$PIP_2$ (fosfatidilinosítol-4, 5-bifosfato) 276
Pipeta de Bunter. 114
Pirámide 326
Pirencepina 82
Piridoxal 260
Piridoxamina 260
Piridoxina 260
Pirógeno 224
Piruvato 73 B2
PKK (precalicreína) 102
$PLA_2$ (fosfolipasa $A_2$) 276
Placa terminal
  motora 56
    bloqueantes 56
    potencial inverso 56
Placas de Peyer 232
Placenta 292
  función 220, 304
  síntesis de hormonas 304
Plano focal 346
Plaquetas, υ. Trombocitos
Plaquetas 88. 102 y s.
  agregación 102
    inhibidores 104
    receptores adrenérgicos β 85
Plasma 88
  composición 92
  volumen
    deficiencia de sal 170
    determinación 168
Plasma sanguíneo, *v.* Plasma
Plasmina 104
Plasminógeno 104
Plasticidad
  células de las pirámides 332
  músculo liso 70
PLC. (fosfolipasa C. ) 82. 276
Pletismografía, volumen residual 114
Pletismografía de todo el cuerpo 114
Pleura 1U8
Plexo
  coroideo 310 mientérico
  (de Auerbach) 234. 244 submucoso
  (de Meissner) 234. 244 Plexo de
Auerbach (plexo mientérico) 244 Plexo
de Meissner (plexo submucoso) 244
PNA. *v.* Atriopeptina
Poder calórico físico
228 ' fisiológico 228
Podocitos. glomérulo 148
Poiietilenglicol. intestino 262 Polipéptido. *v.*
Péptidos y proteínas pancreática
282 Polirribosomas 10
Polisacáridos digestión 258
estructura química 227 B
Polisemas 10 Poliuria 164
POMC
(proopiomelanocortina) 230.
280 placenta 304 Pondio.
unidad de medida 374
Pontocerebelo 326
Porfirina 128 Poros
nucleares 10
función 16
  secuencia de señales 10
Porta 208. 232 Poscarga,
llenado cardíaco 204 Posición
de reposo respiratorio 112 y ss.
Potasio, *u.* K* Potencia 306
Potencia, unidad de medida 374 Potencia
cardíaca.
u. Contractilidad cardíaca,
inotropía Potenciación a
largo plazo (LTP) 336
Potencial
  electroquímico 32
  endococlear 366
  luminal negativo,
  transepitelial 162. 236.
  262 luminal positivo. transepitelial 167. 172. 178
  máximo, diastohco.
  marcapasos cardíaco 192
  postsináptico excitatorio (PPSE) 52
postsináptico inhibitorio
(PPSl) 52. 82. 332 Potencial
de acción despolarización 46
duración, contractilidad cardíaca 194 fase de
  repolarización 46 fibras de
  Purkinje 200 ganglio
  vestibular 342 inicio 46
  marcapasos cardíaco 192
  músculo cardíaco 59 A. 192 músculo
  esquelético 56. 59 A
músculo liso 59 A neurona
postsináptica 82 respuesta
todo o nada 46 sobredisparo
46 transmisión, nervio 48
Potencial de Conversión.
placa motora terminal 56
Potencial de corriente nulo 34 Potencial de
difusión 22. 32. 44 Potencial de
disposición cortical 324 Potencial
de equilibrio 32
  diversos iones 45 B
Potencial de equilibrio del K* 44 Potencial de la placa
terminal
en miniatura 57 B2
Potencial de membrana (υ.
Potencial de membrana en
reposo, eléctrico) 32. 44
células del túbulo renal 156
células pilosas 366
fotosensores 354 músculo
liso 70 Potencial de
membrana de reposo 44 Potencial de
placa terminal (PPT) 56 Potencial
estable, oído interno 366
Potencial generador 312
Potencial postsináptico
excitatorio (PPSE) 56. 320
Potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) 52
Potencial receptor 312
Potencial sensor 312
células pilosas 366
fotosensores 350. 354
Potencial umbral 46
Potenciales microfónicos 366
Potencias, cálculos con 380
Poteníia coeundi 306
generandi 306 ppb, unidad
de medida 376 Ppfeu (presión
pleural) 108 ppm. unidad de
medida 376 PPSE (potencial
postsináptico excitatorio) 52.
56. 320 corteza cerebral 332
peptidérgico 82 precoz 82
tardío 82 PPSI (potencial
postsináptico inhibitorio) 52 corteza
encefálica 332
peptidérgico 82 PPT
(potencial de placa terminal) 56
Prazosina 87 B
Prealbúmina. ligadora de tiroxina 288
Precalicreína (PKK) 102
Precarga. llenado cardíaco 204
Pregnandiol 303, 304
Pregnenolona 294. 303
Prepotencial. marcapasos cardíaco 192
Preproinsulina 282
Presbiacusia 362. 366, 370
Presbicia 346 Presbiopía 346
Presencia 79 A Presentación,
antigenos 96 Presentación de
antigeno 98 Presión *(v.*
Presión arterial)
coloidosmótica, u. Presión oncótica
  hidrostática 208
    piernas 208
  intrapleural. *v.* Presión pleural intrapulmonar, υ.
  Presión alveolar
  intratorácica. *u.* Presión pleural oncótica 24.
  88. 208. 377
capilares renales 166 plasma
152 osmótica 24 transmural
188 Presión abdominal 108.
238. 264
Presión alveolar (PA) 108. 116

Presión capilar 208 Presión
de filtración, eficaz
208
riñon 152 shock
218 Presión de
secado a
temperatura estándar
(STPD) 112 Presión de
sernisaturación de
$O_2$ ($P_0$,) 128
Presión del sonido 362. 368
Presión oncótica 24 Presión
parcial de vapor de
agua 106
Presión parcial (u. cada gas
concreto), ley de Dalton
106
Presión pleural ($P_{pleu}$) 108
Presión sanguínea arteria
pulmonar 122.
206
arterial 206 amplitud 206
deficiencia de sal 170
determinación 206 efecto
de la angiotensina
II 184 feto 220
regulación 216
sistema renina-
angiotensina 184
sensores 214 shock
218 trabajo corporal
74 valores medios
188.
206
valores normales 206
curva 204 diastólica 206
media, territorio vascular
189 A
sistólica 190. 206
Presión venosa central
186. 190. 204
shock 218
punto de indiferencia 204
shock 218 Presosensores
214 Previtamina D 292 PRH
(hormona liberadora de
prolactina), u. TRH Primer
mensajero. $^1$*J.* Hormona
Principio de Fick 106. 130.
389
riñon 150 PRL, *v.* Proiactina
Probenecida 160
Procarboxipeptidasas 246
Proceso ciliar 344 Procesos
de conjugación 160

Procesos de excreción
*(v.* Riñon, excreción)
160
Procolipasas 246. 252
Proconvertina 102
Producción de calor 222
efecto $T_3TT_4$ 288 Producción
de $H^+$ 174 Producto de
solubilidad, calcio/fosfato
290 Proelastasas 246
Progesterona 300. 303
ciclo menstrual 298
concentración plasmática
302
destrucción 303 efectos
292. 303 esófago 238
excreción 303 placenta
304 respiración 132
síntesis 294, 303
transporte en el plasma
303
Proglucagón 284
enteral 282 Proinsulina
282 Prolactina (PRL) 269.
274.
280, 303
ciclo menstrual 298
formación de la leche 303
receptor 268. 278
secreción, efecto de TRH
303
Proíactoliberina. *u.* TRH
Proliferación 272
linfocitos 94
Prolipasas 246
Proopiomelanocortina
(POMC) 230, 280
Propiedades de condensador,
membrana 48
Propiocepción 314. 316.
322
Propiosensores 316
garganta 328 Proporción de
volumen, medida de
concentración 376
Prostaciclina (= $PGl_2$) 104.
269 Prostaglandinas
(PG) 148,
162. 232. 269
autorregulación 212
circulación fetal 220 $E_2$
214. 318 fiebre 224
efectos 269 $F_{20}$ 214 $I_2$
(prostaciclina) 104. 214.
269 circulación
coronaria 210

intestino 262 próstata
308 secreción de
bicarbonato.
estómago 242 segundo
mensajero 274
276
síntesis 269
inhibición 269. 318 útero
304. 308 Próstata 306. 308
Protanomalía 356
Protanopsia 356 Proteasas *(u.*
Peptidasas). jugo
pancreático 246. 258
Proteína activadora de
GTPasa (GAP) 350 Proteína
activadora de guanilciclasa
(CGAP) 350
Proteína $B_7$ 98 Proteína C
104 Proteina $CD_{28}$ 98
Proteína $CD_4$ 98 Proteína
$CD_{40}$ 98 Proteína $CD_8$ 98
Proteina $CD_{95}$ (= Fas) 98
Proteina chaperon IO
Proteína de resistencia a
múltiples fármacos 1 (MDRl)
160. 250 3 (MDR3) 250
Proteína desacopladora (UCP)
230
Proteína G (proteína ligadora
de guanilnucleótido) 37 Cl.
55 F, 274. 276. 338
receptores adrenérgicos 84,
87 B
subunidades 274 tipo $G_1$ 82.
84. 274 $G_0$ 36. 276 $G_{011}$ 340 $G_q$
82, 276 G, 84, 274. 340,
348 $G_1$ (transducina) 348
Proteína hemo 250 Proteína
HLA (antígeno
leucocitario humano) 96
Proteína inducida por
aldosterona (PIA) 182 Proteína
liberadora de nucleótido
guanina (GNRP) 30 Proteína
ligadora de andrógenos (ABP)
306 Proteina ligadora *de*
calcio
¡caBP) 262. 278. 292
Proteína ligadora de
guanilnucleótido. *u.* Proteína G

Proteína ligadora de mañosa
(MBP) 96 Proteína
ligadora de vitamina
D (DBP) 158. 292
Proteína MHC 96. 98
Proteína motora 58. 62
Proteína Q 84 Proteina
receptora,
citoplasmática 268. 278
Proteína represora 8 Proteína
S 104 Proteina Src 278
Proteina translocadora.
ribosómica 12 Proteína
transmembrana 14 Proteínas
abastecimiento de energía
228
absorción, intestino 258
digestión 258 enzimas 242,
246 equivalente calórico
228 estructura primaria
227 B
excreción, renal 148
fosforilación.
*v.* Proteincinasas
nutrición 226 permeabilidad
capilar 208 poros nucleares
ÍO reabsorción renal 156
síntesis 10. 13 F Proteínas de
exportación,
síntesis 12 Proteínas del
shock térmico
(HSP) 278
Proteínas de membrana 14
glucosilación 12 síntesis 12
Proteínas plasmáticas
377 y s.
funciones 88, 92, 377 y s.
tampón sanguíneo 138 tipos
92 Proteíncinasa A (= PCA
= cinasa A) 84. 274
Proteíncinasa C (= PCC) 36.
37 Cl. 70, 84, 276
Proteíncinasa G (PCG) 278
Proteíncinasa II. dependiente
de calcio-calmodulina (cam-
cinasa II) 50 Proteíncinasa H
dependiente de calmodulina
(CaM cinasa II) 36. 50
neurona 336 Protemuria
158. 208 Protones, *v.* $H^+$
Protrombina 102. 104
Protrombinasa 104
Protuberancia 310. 328
movimientos oculares 360

Prueba de la metopirona
(metopirapón) 294 Prueba de
los escalones 76 Prueba de
Müller 116 Prueba de Rinne
364 Prueba de Tiffeneau 118
Prueba de Weber 364
Pruebas cruzadas
determinación del grupo
sanguíneo 100 Pruebas
respiratorias,
dinámicas 112. 118
PS. unidad de medida 374
PTH (paratirina) 36,
37 C3, 178, 290
calcitriol 292 deficiencia
292 efectos 290 reabsorción
renal de $Ca^{2+}$
178
Ptialina 236. 258 Pubertad,
espermatogénesis
306 Pulgada, unidad de
medida
372
Pulmón de shock 122
Pulmones 106 y ss. alvéolos,
tiempo de contacto 141 B
capacidad de difusión de $O_2$
22 circulación 106.
122
feto 220. 221 B
inhomogeneidad 122
intercambio de gases 120
perfusión 122 presión de
apertura 118 pulmón de
acero 110. 111
A2 sensores de
distensión
132
tensión superficial 118
vasoconstricción hipóxica
122
Pulmones y tórax curva de
retracción elástica
116
distensíbilidad 118 relación
presión-volumen
116
Pulso, presión 190
Pulso de presión 190
Punto, muerto 72
Punto alejado, ojos
**346**
Punto ciego 348, 358 Punto
de congelación. $H_2O$
375 Punto de corte,
ecuación
lineal 383
Punto de ebullición del agua
375

Punto de indiferencia, presión
venosa 204
Punto focal 346
Punto muerto 72
Punto principal, óptica 346
Punto próximo, ojos 346
Pupilas 346 dilatadas 344.
352, 358
Purina
segundo mensajero 55 F
tipos de receptores 55 F
Putamen 310. 326

Quiasma óptico 358
Quilomicrones 254. 260
Quimiocina 94. 266. 274
receptores 94
Quimiosensores 142 área
postrema 238 central 126.
144 intestino delgado 240
regulación de la respiración
132
Quimiotaxis 94. 308
Quimiotripsina 246. 258
Quimo 240. 258
valor de pH 240
Quimotripsinógeno 246

R (constante general de los
gases) 20, 24, 32
Radiación 222
Radiación lumínica, física 346
Radiación ultravioleta 292
Radicales de $O_2$ 94 Raquitis
226. 292 RE. u. Retículo
endoplásmico Reabsorción, *v.*
Órganos
correspondientes
Reabsorción renal de $K^+$ 156
Reacción
acoplada 41
constante de equilibrio 40
constante de velocidad 40
endergónica 38
endotérmica 38
exergónica 38
exotérmica 38
velocidad 40
Reacción acrosómica 308
Reacción de acercamiento
359. 360
Reacción de alarma.
hipotálamo 330
Reacción de Lewis 214
Reacción endergónica 38

Reacción endotérmica 38
Reacción exergónica 38
Reacción exotérmica 38
Reacción fotoquímica 348
Reacción zonal 308
Reacciones de
hipersensibilidad *(u.* Alergias)
100 Receptor AT-I 184
Receptor AT-I! Receptor
CD45 278 Receptor de $H_1$
(histamina). segundo
mensajero 55 F, 212, 276
Receptor de la proteína
asociada al sinaptosoma
(SNARE) 30 Receptor de
limpieza. LDL
256 Receptor de
rianodina (RYR)
62. 64 Receptor
$H_2$. segundo
mensajero 55 F. 274
Receptor nuclear para $T_3$ y
$T_4$ 278. 288
Receptor serina/treonina
cinasas 278
Receptor tirosincmasa 278
Receptor tirosina-fosfaíasas
278 Receptor
vaniloide tipo 1
(VRl) 314
Receptor β del TGF (factor de
crecimiento transformante)
278 Receptores (receptor
sensorial
o sensor) 6. 55 F. 312
acetilcolina. u. Receptores
colinérgicos segundo
mensajero 274
y s.
ADH 55 F. 212 adrenalina,
u. Receptores
adrenérgicos
angiotensina Il 212
CCK 55 F estómago
242 vesícula biliar 248
dependiente de
proteína G 52
dopamina 248 endotelina
212 histamina 55 F, 212.
242.
274. 276
hormona 266. 268, 274
¡nmunoglobulina 96
inotropo 52, 55 F. 82
internalización 52
metabotropo 52. 55 F. 82
noradrenalina. *u-* Receptores
adrenérgicos
presinápticos.
LI. Autorreceptores
recíclado 12. 13 F. 29 C
sinapsis 50. 55 F
tirosincinasas 282
Receptores adrenérgicos 84,
214
ce, 304
($X_2$ 52, 86, 146, 230. 248
secreción de insulina
282
segundo mensajero 274
agonistas 87 B
antagonistas 87 B $P_2$ 85.
212. 284
proteína G 87 B
distribución 87 B
distribución orgánica 85
liberación de renina-a 184
localización 84 piel 214
riñones 214 secreción de
renina $P_1$ 184
segundo mensajero 274
segundo mensajero 276
tipos 84. 87 B Receptores
AMPA. *υ.* Glutamato
Receptores asociados a
tirosincinasa 278 Receptores
de colina 56. 82
antagonistas 82 corazón 194
de tipo M. segundo
mensajero 274, 276
estómago 242 glándulas
salivales 236 ionotropo 56
localización 79 A
nicotinérgicos 56 tipos 55 F.
56 Receptores de
dihidropiridina
(DHPR) 62 músculo cardiaco
194 Receptores de
dopamina. segundo
mensajero 55 F. 274
Receptores de guanililciclasas
278
Receptores de las
sensaciones, u. Sensor
Receptores de melanocortina
230 Receptores m-
GLU. segundo
mensajero 274, 276
Receptores nucleares.
calcitriol 292 Receptores
$V_1$ (ADH). segundo
mensajero 276
Receptores $V_2$ (ADH) 24
segundo mensajero 274
Reclutamiento
fibras nerviosas 368
unidades motoras 58
Recoverina 350. 252
Recto 264
Recto (u. Intestino) 264
Rechazo de órganos 100
inmunosupresión 98
Reductasa del hierro 90
Reentrada, excitación
cardíaca 194. 200
Reflejo
corticotalamocortical 326
esqueletomotor 326
oculomotor 324
Reflejo(s)
ausencia 320
condicionados 242
secreción de saliva 236
consensuados 359
corneal 320. 359
cremastérico 320
diagnóstico 320
enterogástrico 240
estatocinético 328
gastrocólico 264
monosináptico 316
ortostático 204
peristáltico 234. 244
polisináptico 320
transmisión 320
tubo digestivo 234
vago-vagal. esófago 238
vegetativo 320
vestibuloocular 342
Reflejo de acomodación
estómago 240
intestino 244
recto 264
Reflejo de apertura 238
Reflejo de Bainbridge
216
Reflejo de compensación 316
Reflejo de defensa 320
Reflejo de desinflado 132
Reflejo de estiramiento 316
Reflejo de Gauer-Henry 170
Reflejo de Henry-Gauer 218
Reflejo de Hering-Breuer 132
Reflejo de Hoffmann 316
Reflejo de huida 320 Reflejo
de la piel abdominal
320
Reflejo de lactancia 303
Reflejo del cuello, tónico 328
Reflejo estático (u. Reflejo de
estiramiento) 328
Reflejo extensor 320
Reflejo extraño 320
Reflejo flexor 320
Reflejo H(offmann) 316
Reflejo patelar 316
Reflejo plantar 320 Reflejo
propio 308 Reflejos axónicos
214 Reflejos circulatorios 216
Reflejos de conservación
328
Reflejos de la cabeza 132
Reflejos de posición 328
Reflejos laberínticos, tónicos
328
Reflejos locomotores 320
Reflejos nutricionales 320
Reflejos pupilares 352. 359
Reflejos sexuales 308
Reflejos vestibulares 342
Reforzamiento, coclear 368
Refuerzo coclear 366 Región
de Broca 370 Región de
Wernicke 370 Región
olfatoria 340 Región
pretectal 359 Regla todo-o-
nada. músculo
esquelético 66
Regulación 4, 6. 266
humoral 272
retroalimentación 268
Regulación a la baja
receptores hormonales 30
simporte NaVfosfato 178
Regulación de la temperatura
224
Regulación del volumen 170
Regulador 4
cambio de la magnitud 6
Regulador de la conservación
6 Relación
ácido-base.
medición 146 Relación
de Starling 208 Relación de
Weber 352 Relación
ventilación-perfusión
122
Relaciones sexuales 308
Relajación, llenado cardíaco
204 Relajación,
receptiva 238.
240
«Reloj» interno 334 Renina,
hipertensión 216 Reparto del
calcio 290 Replicación.
celular 8 Representación
frecuencia-
localización. sonido
366
Reproducción 298 y ss.. 330
Reserva coronaria 210
Reserva de ACTH 294
Resistencia eléctrica periférica
total (RPT) 186,
206
unidad 375
Resistencia de la corriente
circulatoria 186. 188
periférica total (RPT) 188
Respiración 110 Respiración
artificial con alta
presión 110 Respiración
artificial con baja
presión 110
Respiración boca a boca
110
Respiración con $O_2$ 136
Respiración deficiente
de $O_2$ 136 Respiración
en la altura 132,
136 Respiración por
intercambio
de presión 110
Respiración tisular 130
Respiración *(u.* Respirar) 106
y ss.
Respirador 134
Respuesta, local 46
Respuesta de tipo
todo-o-nada. potencial de
acción 46 Respuesta
inmune retrasada
96 Respuesta primaria,
defensa
inmune 94
Respuesta secundaria 94
Resto de monoyodotirosiío
(MIT) 286 Restos de
diyodotirosilo
286 Restos de
quilomicrones 254,
256 Restos de
VLDL. υ. IDL
254
Retículo
endoplásmico 10. 12, 26
sarcoplásmico 60, 194
Reticuiocitos 88 Retina 344,
346, 356 células
ganglionares 358 lugares de
correspondencia
360 transmisión del
estímulo
visual 354 Rcíir.al-írans
348 Retinol 260. 350
Retracción, trombo 102
Retroalimentación. negativa
4. 272. 286. 300. 306.
318
liberación de TSH 288
positiva 272. 300, 304
tubuloglomerular 184
Retroalimentación
tubuloglomerular
(retroalimentación TG)
184
«Revestómetro» 30
Ribete en cepillo
estómago, células de
reserva 242
túbulo renal 154
Riboflavina 260
Ribosa 8
Ribosomas 10
Rigidez 326
músculo esquelético 66
Rigidez cadavérica 64
Rigidez cerebral 328
Riñones 148 aclaramiento
152, 389
agua 164 aclaramiento
de inulina
152. 154
aclaramiento de PAH 150
acuaporina 166 agua 154,
157 D. 164 efecto de los
glucocorticoides 296
anatomía 148, 149 A, B
aparato yuxtaglomerular
184
asa de Henle 164
permeabilidad al agua
166
reabsorción de $Ca^{2+}$ 178
reabsorción de $Mg^{2+}$ 178
transporte de $Na^+$ 162
ATPasa $H^+$ 174 ATPasa
$H^*/K^+$ 174 ATPasa
$NaVK^+$ 156. 162 ATPasa
Na-K. función 154
autorregulación 150. 212
ámbito de regulación
151 C
canales de $K^+$ 162 canales
de Na* 172 cantidad de
sustancia 152 circulación
(CR) 150
médula 172 coeficiente
de aclaramiento
152
consumo de $O_2$ 150
contenido acidobásico 174
contenido de $K^+$ 180
disolventes 150. 282
diuresis 172. 176 efecto
de la atriopeptina
152
efecto de los
glucocorticoides 296
efecto de PTH 178 efectos
de la aldosterona
182
endopeptidasa 158
equilibrio tubuloglomerular
166
excreción
amonio/amoníaco 76.
174

Riñones *(cont.)*
bicarbonato 138. 144
Ca$^{2+}$ 178 electrólitos 157
D fraccionada (EF) 152 y s. H$^{+}$ 174
ácidos tituíables 178
excreción de H$^{+}$ 142, 174
filtración 148. 152 cantidad de sustancias 158
sustancias, disueltas 154
flujo plasmático, renal (FPR) 150
fosfato 176 y s. fracción de filtración (FF) 152
funciones 148 gíomérulo 150 y s. hormonas esteroideas 294
insuficiencia 142. 176
vitamina D 292
intercambio contracorriente 164
mecanismos de concentración 164. 166
metabolismo de la glutamina 176 Mg$^{2+}$ 178
nefrona yuxtamedular 150
pérdida de K' 172
potencial, transepitelial 156. 162 presión de filtración, eficaz 152. 390 procesos de conjugación 160
reabsorción agua 154, 164 bicarbonato 174
Ca$^{2+}$ 172. 290 Cl- 162 D-glucosa 158
electrólitos 157 D
fosfato 178
efecto de PTH 292
fraccionado 154 K$^{+}$ 180 Mg$^{2+}$ 172 Na$^{+}$ 162
en el tubo colector 182
equilibrio de energía 162
fuerzas tractoras 156
sustancias orgánicas 157 D. 158 receptores $a_r$adrenérgicos 214
receptores de ADH 166
renina 184
retroalimentación tubuloglomerular 172
secreción 156 K* 172. 180
sustancias orgánicas 160
secreción de H$^{+}$ 174
sensores de Ca$^{2+}$ 178
sensores de Mg$^{2}$* 178
síntesis de calcitriol 290
sistemas de transporte 154 y ss.. 155 B. C
sustancias orgánicas 157 D. 158, 160 tasa de filtración. glomerular (TFG) 150
influencia de los glucocorticoides 296
tipos de nefrona 148
tracción por disolventes 162
ultrafiltrado 154
uniones estrechas 154
urea 166
urobilinógeno 250
utilización de ATP 154
vasos 148 y s., 151 A. 164. 184 hipertensión 216
presión 151 B velocidad de filtración 152 Ritmo, circadiano 296. 334 Ritmo circadiano 334
temperatura corporal 224
Ritmo dia-noche 296 Ritmo sinusal. cardíaco 192 Riva-Rocci. u. Medición de la presión arterial
Rodopsina 348. 352
Rodopsina lumínica 348
Rodopsinacinasa 350 Rojo fenol, secreción tubular 160
rT$_3$ (T$_3$ reversa) 288
Ruidos de Korotkoff 206
RYR 65 D RYRl 63 B
RYR2 63 B

Sacadas 359. 360
Sacadas en retroceso 360
Sacarasa 258 Sacarina, gusto 338 Sacarosa, digestión 258
Saco lacrimal 344 Sáculo 342
Sal. *u.* NaCl Salbutamol 87 B
Sales biliares (ácidos) 246 absorción, íleon terminal 252
circulación enterohepática 252
conjugada 248. 252
depósito corporal 248
función 252 primaria 248
secundaria 248 síntesis, función excretora 248
transportador 248
Saliva 236 Saliva primaria 236 Saliva secundaria 236
Saluréticos 172 Sangre 88 y ss. componentes 88 concentración de bicarbonato 142, 146
contenido en gases 107 A
distribución en el organismc 187 A
fuerza de la corriente 188
funciones 88 lípidos 256
presión parcial de CO$_2$ 142
propiedades de flujo 92
tampon pH 138. 146
transporte de hormonas 268
valor del pH 138
determinación 146 valores normales 142 velocidad de la corriente 92. 188. 190
territorio vascular 189 A
viscosidad 92 permanencia en la altura 136
SARA (sistema de activación reticular ascendente) 322, 332 Sarcolema 56. 60
Sarcórnero 60 y s.
estiramiento 68 Sarcoplasma 60 Sarcosoma 60 Saturación de O$_2$ (SO$_2$) 126. 128
feto 220. 221 A influencia sobre la curva de unión del CO$_2$ 126
Secreción constitutiva 13 F renal, *v.* Riñon
Secreción de H$^{+}$
estómago 242 renal 174
Secreción de K$^{+}$
glándulas salivales 236
intestino 262 riñon 172
Secreción local 303
Secretina 234, 240 esófago 238 estómago 242 secreción de insulina 282 secreción pancreática 246 segundo mensajero 274 Secuencia de señales 12 Sed 168. 170, 236
shock 218
Segmentación, rítmica 244
Segundo mensajero 268, 274 y ss. receptores adrenérgicos 84 y s. receptores colinérgicos M 82
receptores de neurotransmisores 52, 55 C
Segundo mensajero 276
Segundo punto, umbral espacial 314. 322 Selección 12. 13 F Selección, clonal. linfocitos 94
Selectina(s) 14. 98 Selenio (Se) 226 Sensibilidad 312
Sensibilidad, somatovisceral 314 Sensibilidad profunda 316, 322 Sensibilidad superficial 314. 322
Sensibilización 94, 318
grupo sanguíneo Rhesus 100
vías reflejas 336
Sensomotricidad 324 y ss.
Sensor 312. 337 Sensor de presión AL I (adaptación lenta) 314
Sensor diferencial 312 y s.
Sensor PD (proporcional-diferencial) 312, 314
Sensores articulares 316
Sensores circulatorios 214
Sensores D 312, 314, 316
Sensores de aceleración 314
Sensores de AR (adaptación rápida) 314
Sensores de Ca$^{2+}$ 292
riñones 178 Sensores de calor 314 Sensores de capsaicina 314. 318 Sensores de estiramiento 214
recto 264
Sensores de intensidad 314
Sensores de la aceleración 342
Sensores del frío 224. 314
Sensores de los folículos pilosos 314 Sensores del sabor amargo 338
Sensores de presión 314
Sensores de proporción 312 y s.
Sensores de velocidad 314
Sensores de vibración 314
Sensores J 132 Sensores luminosos, *v.* Fotosensores
Sensores P(roporcionales) 312, 314. 316
Sensores sedantes 314
Sensores térmicos 314
Sensores visuales 316
Sentido de la fuerza 316
Sentido de la posición 316. 342
Sentido del equilibrio 342
Sentido del gusto 338
Sentido del olfato 340
Sentido del tacto 314 Señal coestimuladora 98 SER (sistema reticuloendotelial) 96
Serotonina
(= 5-hidroxitriptamina = 5-HT) 230 corteza encefálica 332 neuronas 330 plaquetas 102, 103 A
segundo mensajero 55 F, 274, 276 tipos de receptor 55 F, 274. 276
transporte tubular 160
Seudohiperparatiroidismo 292
Sexo
cromosómico 306 genético 306 SGLTl (transportador de sodio-glucosa tipo 1) 158
SGLT2 158
SHBG (globulina ligadora de hormonas sexuales) 268. 302, 306 Shock 186, 218
anafiláctico 100. 218
cardiogénico 218 espinal 328 hemorrágico 218
hipoglucémico 218. 284
hipovolémico 218 Shock circulatorio 214 Shock por estancamiento 218 Sibilante, voz 370
SlH (somatostatina) 86. 230 234. 240. 269, 280. 284f
como cotransmisor 84
efectos 284 estómago 234. 242 liberación de glucagón 272. 284
receptor 55 F secreción 284 secreción de insulina 272. 282 segundo mensajero 55 F. 274
Silicio (Si) 226 Simpático (u. Sistema nervioso vegetativo) 78. 84 y s.
constricción venosa 218
control del flujo neuronal 214
corazón 194 reacción de alarma 330 secreción de saliva 236 trabajo corporal 74 tubo digestivo 234
vesícula biliar 248 Simporte. definición 26 Simporte HVpéptidos 158 Sinapsina 50 Sinapsis 50 y ss.
axoaxonal 320 eléctrica 18. 50 esquema general 43 A3
función de válvula 48 función principal 42 inhibición de la transmisión 320
interrupción de la transmisión 52. 56
latencia 52 nicotinérgicos 52 potenciación 50
receptores postsinápticos 50. 55 F
recíproca 340
vías 50
Sinaptobrevina 50
Sinaptogamina 50
Sincitio 16
Síndrome de Brown-Sequard 322
Síndrome de Conn 182
Síndrome de Crigler-Najjar 250 Síndrome de Dubin-Johnson 250 Síndrome de Fanconi 158
Síndrome de Korsakoff 337
Síndrome de membrana del recién nacido 118

Síndrome nefrótico 158
Síntesis de urea. u. Riñon
Sistema, cerrado 41 abierto
40 coniocelutar 358 limbico
310. 330 magnocelular 358
parvocelular 358 Sistema
ABO 100 Sistema de
activación, reticular
ascendente (SARA) 322
Sistema de alta presión 186
Sistema de anticuerpos 98
Sistema de baja presión
186
Sistema de control de
capacidad limitada (LCCS)
336 Sistema del complemento
94.
96. 100 Sistema del
lóbulo temporal
medial 336
Sistema de medida 372
y ss. Sistema de
multiplicación por
contracorriente 164
Sistema de vías
monoaminérgicas 330
Sistema endocrino 266
y ss.
Sistema limbico 310. 330
Sistema longitudinal, músculo
60 Sistema
mononuclear
fagocitico (SMF) 96
Sistema nervioso autónomo,
*υ*. Vegetativo central (SNC).
*υ*. Encéfalo y
médula espinal entérico
(SNE) 234. 266 integración
del organismo
266 parasimpático 78 y
ss., 82,
266
simpático 78 y ss.. 82. 266
somático 266 vegetativo
(SNV) 78. 80/81
A, 82. 266 centros del 78
contransmisor 86 órganos
inervados 78 Sistema
nervioso autónomo, u.
Sistema nervioso vegetativo
Sistema nervioso central
(SNC) (u. Encéfalo, médula
espinal y corteza) 310 y ss.
centros vegetativos 78
Sistema nervioso vegetativo, u.
Sistema nervioso

Sistema óptico, simple 346
Sistema porta, hipotálamo
280 Sistema renina-
angiotensina-
aldosterona 170. 184,
218 Sistema
reticuloendotelial
(SER) 96
Sistema Rhesus 100
Sistema T. músculo
esquelético 60 Sistema
vascular, volumen
que contiene 189 A
Sistemas de integración del
cuerpo 266 Sístole,
corazón 190 SMA (área de
corteza motora
suplementaria) 324
SMF (sistema mononuclear
fagocitico) 96 SNAP-25
(proteina asociada
al sinaptosoma 25)
50 SNARE
(receptor de la
proteína asociada al
sinaptosoma) 30
SNC (sistema nervioso
central) (u. Encéfalo.
médula espinal y
corteza) 310 y ss.
SNE (sistema nervioso
entérico) 234 SNV. *υ*.
Sistema nervioso
vegetativo
SOg (saturación de 02) 126
Sobredisparo. potencial de
acción 46
Sobrepeso 226. 230
Sobretono 362 Sodio, u. $Na^+$
Somatoliberina (hormona
liberadora de la
hormona del
crecimiento = GRH)
230, 269
Somatomedina 280. 284
Somatosensorial 314. 322
Somatostatina. u. SlH
Somatotopía 322, 324
Somatotropina (= hormona
sornatotropa = STH)
269, 280, 284. 288.
303
receptor 278 Son 362
Sonido alejamiento de la
fuente
sonora 368 alta
intensidad 362 dirección
368 elaboración del
estímulo.
SNC 368

intensidad 362. 368
sensibilidad 362
sensores 364. 366
sordera 364 transmisión
aérea 364 transmisión
ósea 364 velocidad 362
Sonido 362
análisis 368 Sorbitol 262
Sordera 364 y s. Sordera de
oído interno 364.
370 Sordera por
conducción,
sonido 364 SP
(sustancia P) 86 SPL
(nivel de presión del
sonido) 362
Spliceosoma 10
Splicing 8
alternativas 268 SRH (=
somatoliberina) 269.
280 SRP
(partícula de
reconocimiento de la señal)
12 STH (= hormona
somatotropa =
somatotropina) 269. 278,
280. 284. 288. 303
receptor 278
STPD (presión de secado a
temperatura estándar) 112
Succinato, transporte tubular
160
Sucrosa, o. Sacarosa
Sueño 334 estadios
332. 334 privación 334
Sueño central 334
Sueño de ondas lentas
334 Sueño NREM
(sueño no
REM) 334
Sueño profundo 332, 334
Sueño REM (movimientos
oculares rápidos) 334
Suero 88
Sulfato
absorción intestinal 262
acoplamiento con 160.
250 hormonas
esteroideas
294
conjugada, secreción
tubular 156. 160
transportador 250
reabsorción renal 158
Sulfato de magnesio 248

Sumación 320 espacial 320.
358 *en* la neurona 52 vista
352 movimientos del
músculo
esquelético 66
temporal 320 en la
neurona 52 vista 352
Superóxido dismutasa 94
Superposición, movimientos
del músculo esquelético 66
Supositorio (medicamentos)
264
Supresión, sacadas 360
células T colaboradoras
98 Supresión de los
murmullos.
vías auditivas 368
Surfactante (agente activo de
superficie) 118. 122
hiperoxia 136 Sustancia
negra 326 Sustancia *P* (SP)
52. 86.
326, 318 vesícula biliar
248 Sustancias aromáticas
340 Sustancias minerales.
nutrición 226
Sustancias no digeribles
264 Sustancias
transmisoras,
*v*. Neurotransmisores
Sustrato del receptor de
insulina 1 (1RS-1) 278.
284
Sustrato de renina 184
Sustrato energético, ácidos
grasos libres 256
Susurro 370
Suxametonio 46. 56

$T_3$ (triyodotironina) 268. 278.
288
$T_3$ reversa ($rT_3$) 288 $T_4$
(tetrayodotironina
= tiroxina) 268. 286.
288
Tálamo 318. 324. 340
desinhibición 326 núcleos
inespecíficos
322 núcleos
somatosensoriales
322
posición 310
ventrales 338 vías
auditivas 368 vías
visuales 358

Tampon 138. 378 y s.
hemoglobina 124. 128
Tampon bicarbonato-$CO_2$
140 Tampon no
bicarbonato 126.
138. 140. 144 y s.
Taquicardia 200
shock circulatorio 218
Taquicardia sinusal 200
Taquicardia ventricular 200
Taquicina 55 F
segundo mensajero 276
Taquipnea 108 tARNS
Taurina 248 TBG (globulina
ligadora de
tiroxina) 288 TBPA
(prealbúmina ligadora
de tiroxina) 288 Técnica
del patch-damp 34 Tectum
326 Tejido adiposo 256
captación de ácidos grasos
libres 254
pardo 85. 288
producción de calor 222
Telencéfalo 310 Temblor en
reposo 326 Temblor
intencional 328 Temperatura
(u. Calor) 375 unidades de
medida 375 Temperatura
basal 298 Temperatura
central 222.
224 Temperatura con
la que una
persona se siente
cómoda 224. 226
Temperatura corporal 375.
381 C
ciclo menstrual 298
determinación 224
oscilaciones diarias 224.
38OB
respiración 132
valor teórico 224
Temperatura de
mantenimiento 74
Tendencia al sangrado 104
Tensión, eléctrica, unidad de
media 375
Tensión de la pared 188
Tensión superficial, alvéolos
118
Teofilina 276 Teoría de
los colores
contrarios de Hering
354 Teoría de los
colores
opuestos 354
Terminación anulospiral 316
Terminaciones nerviosas
libres, olfato 340

Termodinámica 38 y ss.
Termogenina 222 230
288
Termorreguladón 222 y s.
liberación de TRH 286
Termosensores 224. 314
central 224 hipotálamo 330
periférica 224. 314
Territorio del lenguaje 362
Testículos 268. 306 efecto
de FSH 306 receptores
HDL 254 Testosterona
268. 300.
**306**
receptores 278, 306
síntesis 294 Tetania 46,
290. 292 Tetanización,
músculo liso
70
músculo esquelético 66
Tetrayodotironina ($T_4$) 286
Tetrodotoxina (TTX) 47 B
TGF (retroalimentación
tubuloglomerular) 172.
184
Tiacida 162. 172
Tiamina 260
Tiempo de desfase.
auriculoventricular
(ECG) 196
Tiempo de hemorragia
102 Tiempo de
latencia. vía
auditiva 368
Tiempo reflejo 316.
320
Timbre 362 Timina 8 Timo
88. 94 Timosina 268
Tímpano 364 Tiocianato
286 Tiouracilo 286 Tip
links 342. 366 Tipo afilado
(eje eléctrico
cardiaco) 198 Tipo
derecho (eje eléctrico
cardíaco) 198 Tipo
indiferente (eje electrice
cardíaco) 198 Tipo
izquierdo (eje eléctrico
cardíaco) 198
Tireocalcitonina 292
Tireoglobulina 286
Tireoliberina (= TRH) 269.
286. 303
Tireoperoxidasa (TPO) 286
Tireotropina (TSH) 269.
286 Tiritona
regulación térmica
222 y s.

Tiroides 268 células C
parafoliculares 36.
286
hormonas 286Í Tirosina 84
Tiroxina. u. $T_4$ Titina 60, 66
Titulación, solución tampón
379 y s.. 38OB
TNF (factor de necrosis
tumoral) a. efecto sobre
la secreción de CRH
296
Tocoferol 260 Tolerancia
inmunológica central 94
periférica 98 Tonicidad
377 y s. Tono, músculo
liso 70 miógeno 70
neurógeno 70
músculo esquelético 328
Tono cardíaco 190. 191 A
Tono reflejo, músculo
esquelético 66
Tonotopía. vías auditivas
368
Tórax 108f
Torr, unidad de medida 374
Tos 132. 320. 370 Toxina
de Pertussis 276 Toxina del
cólera 262, 276 tPA
(activador tisular del
plasminógeno) 104 TPO
(tireoperoxidasa) 286 TPR
(resistencia periférica total a
la corriente) 186 y s.
Trabajo
corporal 72 y ss., 282
activación del simpático
74
captación de $O_2$ 74
estático 74 hipotáiamo
330 necesidades de
energía
226
negativo-dinámico 74
positivo-dinámico 74
temperatura central
224
tono simpático 86
umbral, aerobio 76
anaerobio 76 volumen
minuto respiratorio 74
regulación de la respiración
74. 133 A5
presión/volumen, corazón
202 unidad de medida
374 y s.
Trabajo cardíaco 202 Trabajo
corporal 74 y ss..
142
formación de calor 222
Trabajo de conservación 74
Trabajo respiratorio 116
Tracto urinario 148 Tractos
corticospinal 324
espinocerebeloso 328
espinorreticular 318
espinotalámico 318. 322
olfatorio 340 óptico 358
reticulospinal lateral 328
medial 328
retinohipotalámico 334
rubroespinal 328
vestibuloespinal 328
Traducción 10 Transcitosis
18 Transcobalamina 92. 260
Transcortina (globulina
ligadora de cortisol = CBG)
92, 296 Transcrito regulado
por cocaína y anfetamina
(CART) 230 Transducción
312 canales, células pilosas
366 estímulos 312
fotoeléctrica 348 señal 274
Transducción de la señal 266.
274 Transducina (=
proteína Gt)
276. 348. 352
Transferrina 90
Transformación de la
impedancia. oído medio
364
Transfusión placentana 220
Transfusión sanguínea 100
Translocación, complejo
receptor-hormona 278
Transmisión electrotónica 48.
54 D Transmisión
ósea, sonido
364
Transmisor,
(λ Neurotransmisor
Transpiración insensible 222
Transportador 22 ácidos
grasos libres
252
afinidad 28 hepatocitos
250 pasiva 28
propiedades 22
Transportador antiporte
$Na^+TH^+$ (NHE) 28. 162.
176. 174
células de reserva gástricas
242
PKC 276
ríñones 174
Transportador HNaDC-I
(transportador de $Na^+$-
dicarboxilato humano) 160
Transportador simporte 2
$Na^+$-I (NIS) 286
Transportador simporte de
H* 258
Transportador simporte $Na^+$-
2Cl-$K^+$. inhibición 172
glándulas salivales 236
ríñones 162 Transportador
simporte $Na^+$-
$3HCO_3$- 162. 174
Transportador simporte Na*
*Q* 2 8 Transportador
simporte $Na^+$-
fosfato 178
Transportador simporte
péptido-$H^+$ 28, 158.
258
Transporte activo 26 axonal
42. 58 axoplásmico 280
controlado por potencial
32
convección 24 dependiente
de energía 26 electrógeno
28 electroneutro 28
especificidad 28 no iónico
174 paracelular 18 pasivo
20 primario activo 26
reógeno 28 saturabilidad 28
secundario activo 26
terciario activo 28
transcelular 18
transmembrana 16
Transporte antiporte
$Na^+TCa^{2+}$ 36. 194
fotosensores 350 miocardio
194 riñon 178. 182
Transporte axoplasmático,
*v.* Transporte
Transporte de membrana 16
y ss.
activo 26 y s. controlado
por potencial
22. 32
intracelular 16 mediado por
transportador
22 y ss.
no iónico 22
paracelular 18 pasivo 20
Tráquea 370 Trasplante 98
Trasplante de órganos 98
Tratamiento anticoaguíante
104
Trehalasa 258 Trehalosa 258
Treonina 226 TRH
(tireoliberina) 269. 280.
28fa segundo mensajero
274.
276
Triacilglicerina 252 y ss.
absorción intestinal 254
almacenamiento 257 D
captación 252 digestión
246. 254 fórmula química
227 B fuentes 257 D
lipoproteinas 254 síntesis
en los adipocitos
256
Triacilglicerina-lipasa 252
Tríada 60. 62 Triada de
convergencia
(reacción de proximidad)
360
Triada de Horner 360
Triángulo de colores 356
Triángulo de Einthoven. ECG
196
Trighceridos,
*u.* Triacilglicerina 252 y
ss.
Trimetafán 82
Tripalmitina. cociente
respiratorio 228
Tripéptidos. absorción
intestinal 258
Tnpletes de bases. mARN 8
Tripsina 246. 258. 260
activación 247 D activación
de colipasas
252 activación de la
fosfolipasa
$A_?$252 efectos 247 D
secreción de CCK 246
Tripsinógeno 246
Triptóíano 226
Tritanomalía 356
Tritanopsia 356
Triyodotironina, *u.* $T_3$
Trombína 102 y s.
Trombo 104
retracción 102
Trombocinasa tisular 104
Trombocitopatía 104
Trombocitopenia 100. 104
Trombomodulina 104
Tromboplastina tisular 102
inhibidor 104
Trombopoyetma 88. 148
Trombosis 104 Tromboxano
269 $A_2$ ($TXA_2$) 102. 214
segundo mensajero 276
Trompa de Falopio 308
Tronco encefálico
(*u.* Encéfalo) 318 centros
motores 328 partes 310
Tropomiosina 60 Troponina
60 Troponina-C 62 TSC
(cotransporte sensible a
las tiacidas) 162 TSH
(hormona estimuladora del
tiroides
= tirotropina) 269. 232.
280, 286 receptor,
autoanticuerpos
¿oo
segundo mensajero 274.
276
TTX (tetrodotoxina) 47 B
Tubérculo olfatorio 340 Tubo
(seminífero) 308 Tubo
colector, u. Riñon 148,
166
Tubo digestivo 232 y ss.
bacterias 240 circulación
186. 232 hormonas 234
inervación 78 y ss., 234
integración nerviosa y
hormonal 234
motilidad. interdigestiva
240
neurotransmisores 234
tiempo de vaciamiento
233 A
tiempos de tránsito 232
Tubocurarina 56. 82
Tubulma 30. 58 Túbulos
longitudinales, músculo
esquelético 60 renales, riñon
seminíferos 306 transversales,
músculo esquelético 60. 62
Túnel de Corti 364 $TXA_2$
(tromboxano $A_2$) 102, 269

U

UCP (proteína desacopladora)
230 Ulcera
gástrica 242
Ultrafiltrado 154
Umamt 338
Umbral 312
absoluto oídos
303 ojos 352
sentido del olfato 340
aerobio 76 anaerobio 72,
76 audición 362 y ss. de
diferencia de intensidad
gusto 338 olfato 340
sonido 368 de
diferenciación de
frecuencias, audición 368
de percepción, sentido del
olfato 340 de
reconocimiento
gusto 338
sentido del olfato 340
diferencial audición 368
gusto 338 olfato 340
vista 352
espacial, simultáneo 314
gusto 338
sentido del olfato 340
vista 352
Unidad fetoplacentaria 304
Unidad motora (músculo) 58
placa terminal 56
Unidad sencilla, tipo de
músculo 70 Unidades
372 y ss. Unidades base,
sistema SS
372
Unidades de información 312
Unidades del SI 372 y ss.
Unión a las proteínas del
plasma 24, 25 C. 88. 154
$Ca^{2+}$ 178. 290
Unión a proteínas.
u. Unión a proteínas
plasmáticas Uniones cerradas,
u Uniones estrechas 18. 154
Uniones en hendidura 18,
58
astrocitos 338 control 37
A localization 18
músculo cardiaco 192
músculo liso 70 útero
304 Uniones estrechas
función 18 túbulo renal
154

Uniporte 28
Uniporte H$^+$ (termogenina
= UCPl) 222
Uracilo 8 Uramidasa 96
Urato. u. Ácido úrico
Urea 145 B2
concentración de urea 166
excreción 166
catabolismo 296
reabsorción renal 156. 158
síntesis 176
transportador 166
Uréter 148
inervación vegetativa 79
y ss.
Uretra 308 Urobilinógeno
250 Urocinasa 104
Urolitiasis 178 UTl
(transportador de urea
de tipo 1) 166
UT2 166 Útero .
ciclo menstrual 298
elevación 308
estrógeno 302
excitabilidad 304
musculatura 303
oxitocina 303 y s.
progesterona 303
prostaglandina 304. 308
receptores
adrenérgicos (X$_1$ 304
uniones en hendidura 304
Utrículo 342 Uvula, cerebelo
326

V (vanadio) 226
V$_4$ (porción alveolar del VC)
114
Vacunación 94
Vagina 308
pH de 302 Vagina, efecto de
los estrógenos 302 Vaina de
mielina 42 Vaina medular, *v.*
Vaina de
mielina
Val. unidad de medida 375
Valina 226 Valor, biológico
226
iones 375 Valor del pH
138 y ss.
determinación 146
en la orina 156
eritrocitos 126
esófago 238
influencia sobre la difusión
22 plasma
126
contenido en K* 180
saliva 236 sangre 138
y ss.
valores normales 142
Valor de pKa 138, 140, 378
y s.
Valor de pKb 378 y s.
Valor de refracción
(= -poder» de refracción) 346
Valor PO 5 (presión de
semisaturación de O$_2$)
128
Valor Q$_{10}$ 40 Valor real 4
Valor teórico 4. 6 Valores
limite respiratorios
118
Valores normales 384 y ss.
Válvula aórtica 190 Válvula
cardíaca 190 Válvula de Rahn
114 Válvula mitral 190
Válvula pulmonar 190
Válvula tricúspide 190
Válvulas cardíacas 190
Válvulas conniventes 264
Válvulas de Kerckring 244
Válvulas venosas 204
Vanadio (V) 226 Vaso
eferente (*v.* Riñon,
vasos) 148. 184
Vasoconstricción 213 B.
214
cortisol 296 hipóxica 122.
212. 220
feto 221 C
termorregulación 224
venas 218
Vasodilatación 213 B. 214
NO 278
termorregulación 224
Vasopresina. u. ASH Vasos, u.
Vasos sanguíneos Vasos
capacitantes 188 Vasos
coronarios,
autorregulación 210
Vasos rectos (u. Riñon, vasos)
164
Vasos resistentes 186. 188
Vasos sanguíneos 212 y ss.
control del diámetro
vascular 212
diámetro 189 A esfínter
precapilar 188 funciones
188 piel 224 superficie
189 A Vatios segundo
(Ws) 375
VCM (volumen corpuscular
medio) 88, 89C
V$_0$ (volumen del espacio
muerto) 114 Vector
QRS, medio (ECG)
196. 198
Vectorcardiograma 196
Vejiga urinaria 148
control 78 y ss.. 308
inervación vegetativa
79 y ss. Velocidad,
unidad de medida
373 y s.
Velocidad de contracción
miocardio 204
músculo esquelético 68
Velocidad de difusión 20
Velocidad de ¡a corriente,
sangre 188 Velocidad
de las ondas del
pulso 190
Velocidad de transporte,
máxima (J$_{mSx}$) 384 Velocidad
de volumen, unidaí
374
Vena umbilical 220
Venas 188 cavas 188
cavernosas 188
corriente venosa 204
reflejo de Bainbridge
216
pulmonares 186
Ventana
oval/redonda 364
Ventilación 106 y ss.
alveolar 120 Ventilación
alveolar 106 altura 136
artificial 110 buceo 134
corriente venosa 204
diferencia de presión,
movimiento 108
espacio muerto 114
formas 108
generador de ritmo 132
inhomogeneidad 122
interna 106 máxima
espiratoria 116 inspiratoria
116 músculos 108. 132
regulación 126
quimiorreceptores
centrales 126
superficie 120
ventilación del espacio
muerto 106 volumen
residual 114 Ventilación con
O$_2$, artificial 132
Ventrículo, corazón.
u. Corazón líquido
cefalorraquídeo
310
Vénulas 189 A Vénulas,
poscapilares 188 Veratridina
47 B Vermis 326 Vértigo
328. 342 Vesícula cromafina
84 secretoria 12. 30 Vesícula,
u. Vesícula biliar Vesícula
biliar 248 Vesícula revestida
por revestómero 30 Vesículas
revestidas 28 Vesículas
seminales, efecto de la
testosterona 306. 308
Vestibulocerebelo 326
Viagra® (citrato de sildenafilo)
278 Vías
anterolaterales 318,
322 Vías de
activación,
subcorticales 336 Vías
de la columna dorsal
322
Vías de traducción 342 Vías
lacrimales 344 Vías olfatorias
340 Vías piramidales 324
Vías respiratorias, resistencia
al flujo 116 Vías visuales
354. 358 Vimentina 14 VIP
(péptido intestinal vasoactivo)
52. 86. 232. 234, 236. 238,
262. 280
corteza encefálica 332
neurona 240 recto
264
segundo mensajero 274
Virilización 306 Virus,
defensa inmune 94.
96.98
Viscosidad, sangre 92. 188
Visión
crepuscular 348 del
color 356 del
movimiento 358
diurna 348
umbral 352 escotópsica 348
fotópsica 348 plástica 360
tridimensional 360 Vista a
distancia 360 Vitamina 226
A (retinol/p-caroteno) 226.
252. 260
absorción en el intestino
260
B$_1$ (tiamina) 226. 260 B$_2$
(riboflavina) 226. 260 B$_6$
(piridoxina) 226, 260 B$_{12}$, u.
Cobaiamina C (ácido
ascórbico) 226.
260
absorción renal 156
D 226. 252
dosis diaria 292 D$_2$ (=
ergocalciferol) 226.
292, 260 D$_3$ (=
colecalciferol
= calciol) 226. 292
deficiencia 262, 292
deficiencia de A$_1$ 350 E (D-
tocoferol) 226. 252.
260
H (biotina) 226, 260 K
(fitonadiona) 102, 104,
226, 252. 264
antagonistas 104 deficiencia
104 K$_1$ 226. 260 K$_2$ 226. 260
liposolubles 226. 252
necesidad diaria 386
reabsorción hidrosolubles 260
liposolubles 260 toxicidad
226 VLA-4 (molécula de
adhesión)
98
VLDL (proteínas de muy baja
densidad) 254, 256, 260
efecto de los estrógenos
302
Vocales, lenguaje 370
Volumen (u. Agua) al final de
la diastole 190.
202 al final de la sístole
190.
202f deficiencia
170, 173 B
shock 218 exceso
170, 173 B extracelular
(VEC)
168
intersticial 168 intracelular
(VIC) 168 transcelular 168
unidad 372 Volumen
corriente (VC) 106.
112. 114, 118
entrenamiento 76
porción alveolar (V$_A$)
120
Volumen de reserva
espiratorio 112
inspiratorio 112
Volumen minuto (cardíaco)
186. 192. 202
aumento de la poscarga
203 aumento de la
precarga
204
trabajo corporal 74
Volumen minuto cardíaco
186. 188
determinación 106 en
la respiración en la
altura 136 esfuerzo físico
74 fetal 220 máximo 77 C
deportistas entrenados
77 C
shock 218 Volumen minuto
respiratorio
106
aumento en la acidosis 142
aumento en la hipoxia
136
máxima 77 C deporte
continuado
77 C
trabajo, corporal 74
Volumen minuto urinario
(*v.* Riñon) 164 Volumen
residual (VR) 112.
114 Volumen residual,
pulmón
190 Volumen
sanguíneo 88,
186
central 204 deportistas
entrenados 77
C
determinación 168
Volúmenes de gases, cálculo
112
Volúmenes pulmonares,
determinación 112
Volúmenes respiratorios 112,
114
estandarización 112
Vómitos 238 equilibrio
agua-sal
173 B
Vómitos matinales 238
Voz 370
VR (volumen residual) 114
VRl (receptor valinoide de
tipo 1) 314 V$_c$
(volumen corriente) 114

W

W (vatios), unidad de medida
374 y s.

Warfarina 104
Ws (vatios segundo), unidad
de medida 375 X

Xenobiótico. excreción 160

Yarda, unidad de medida 372 Yeyuno *(u.*
Intestino, intestino
delgado), síntesis de GlP
234 Yodo captación 286
contenido 286 y s. deficiencia 286 excreción
288 extraíble con butanol
288
metabolismo 288 necesidades diarias 226.
288 unido a proteínas
288 Yodo extraíble con butano
(BEI) 288 Yoduro unido a proteínas
(PBI) 288 Yohimbina 87 B
Yunque 364
Zona
erógena 308 fascicular. glándula
suprarrenal 294. 296 gatillo,
quimiosensora 238 glomerular. glándula
suprarrenal 294. 296 pelúcida 308
reticular, glándula
suprarrenal 296 Zona, termoneutra 224 Zonas
de la cabeza 318 Zónula ocludens. u. Uniones
estrechas